

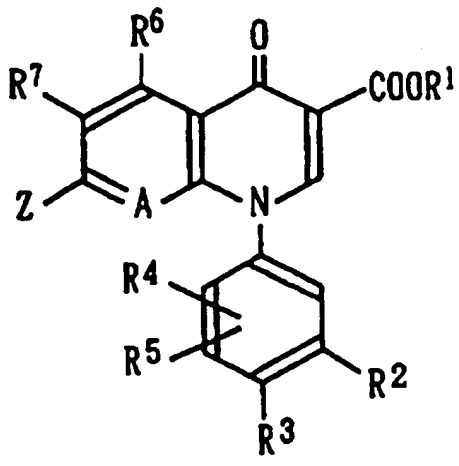
PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

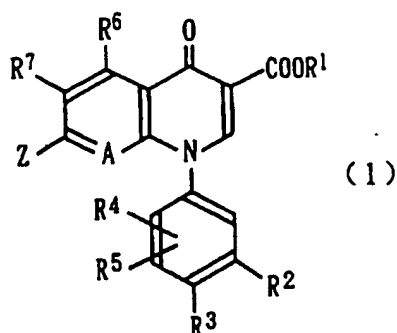


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b> <b>C07D 215/56, 401/04, 471/04, 487/04,</b> <b>A61K 31/47, 31/435, 31/495, 31/55</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO96/23775</b> <b>(43) 国際公開日</b> <b>1996年8月8日(08.08.96)</b>
<b>(21) 国際出願番号</b> <b>PCT/JP96/00152</b> <b>(22) 国際出願日</b> <b>1996年1月26日(26.01.96)</b> <b>(30) 優先権データ</b> <b>特願平7/12673</b> <b>1995年1月30日(30.01.95)</b> <b>JP</b> <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> <b>湧永製薬株式会社</b> <b>(WAKUNAGA SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP]</b> <b>〒532 大阪府大阪市淀川区宮原4丁目5番36号 Osaka, (JP)</b> <b>(72) 発明者: および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> <b>矢崎 明(YAZAKI, Akira)[JP/JP]</b> <b>吉田治郎(YOSHIDA, Jiro)[JP/JP]</b> <b>新野良子(NIINO, Yoshiko)[JP/JP]</b> <b>大下嘉弘(OHSHITA, Yoshihiro)[JP/JP]</b> <b>林 則博(HAYASHI, Nonhiro)[JP/JP]</b> <b>天野浩貴(AMANO, Hirotaka)[JP/JP]</b> <b>平尾勇造(HIRAO, Yuzo)[JP/JP]</b> <b>倉本康弘(KURAMOTO, Yasuhiro)[JP/JP]</b> <b>〒739-11 広島県高田郡甲田町下甲立1624</b> <b>湧永製薬株式会社内 Hiroshima, (JP)</b>		<b>(74) 代理人</b> <b>弁理士 小島隆司(KOJIMA, Takashi)</b> <b>〒104 東京都中央区銀座2丁目13番19号</b> <b>銀座森澤ビル3階 Tokyo, (JP)</b> <b>(81) 指定国</b> <b>AU, BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, RU, US, 欧州特許(AT, BE,</b> <b>CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b> <b>添付公開書類</b> <b>国際調査報告書</b>
<b>(54) Title : NOVEL PYRIDONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVES OR SALTS THEREOF AND ANTIBACTERIAL AGENT</b> <b>CONTAINING THE SAME AS ACTIVE INGREDIENT</b>		
<b>(54) 発明の名称</b> <b>新規ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩並びに該物質を有効成分とする抗菌剤</b>		
<b>(57) Abstract</b> <p>A pyridonecarboxylic acid derivative represented by general formula (1) or a salt thereof and an antibacterial agent containing the same, wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen or a carboxy protecting group; R<sup>2</sup> represents nitro or optionally substituted amino; R<sup>3</sup> represents halogeno; R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> may be the same or different and each represents hydrogen, halogeno, lower alkyl or lower alkoxy; R<sup>6</sup> represents hydrogen, halogeno, hydroxy, lower alkyl or amino; R<sup>7</sup> represents hydrogen or halogeno; A represents nitrogen or -CX= (wherein X represents hydrogen, halogeno, lower alkyl or lower alkoxy); and Z represents halogeno or optionally substituted, saturated cyclic amino.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div>		

## (57) 要約

## 次の一般式 (1)



〔式中、 $R^1$ は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、 $R^2$ はニトロ基又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、 $R^3$ はハロゲン原子を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なっているもよい水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又はアミノ基を示し、 $R^7$ は水素原子又はハロゲン原子を示し、 $A$ は窒素原子又は $-CX=$ （ここで、 $X$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示す）を示し、 $Z$ はハロゲン原子又は置換基を有しているもよい飽和環状アミノ基を示す。〕

で表わされるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩、さらにこれを含む抗菌剤を提供する。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL アルバニア  
AM アルメニア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB パラバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CU キューバ  
CZ チェコ共和国

DE ドイツ  
DK デンマーク  
EE エストニア  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GB ガイアナ  
GE ジョージア  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IL イスラエル  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KP 朝鮮民主主義人民共和国  
KR 韓国  
KZ カザフスタン

LI リヒテンシュタイン  
LK センチラルカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LV ルクセンブルグ  
MC モナコ  
MD モルドヴァ共和国  
MG マダガスカル  
MK マケドニア共和国  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド

PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SG シンガポール  
SI スロベニア  
SK スロバキア  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TG トーゴ  
TH タイ  
TJ タジキスタン  
TM トルコ  
TN トンガ  
TT トリニダード・トバゴ  
UG ウガンダ  
US アメリカ合衆国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴェトナム

## 明 細 書

新規ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩並びに該物質を有効成分とする抗菌剤

## 5 技術分野

本発明は優れた抗菌作用と経口吸収性を有する新規なピリドンカルボン酸誘導体又はその塩及びこれを含む抗菌剤に関する。

## 背景技術

- 10    ピリドンカルボン酸を基本骨格とする化合物の中には、優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルとを有することから、合成抗菌剤として有用なものが数多く知られている。その中でも、ノルフロキサシン（特開昭53-141286号公報）、エノキサシン（特開昭55-31042号公報）、
- 15    オフロキサシン（特開昭57-46986号公報）、シプロフロキサシン（特開昭58-76667号公報）、トスフロキサキン（特開昭60-228479号公報）等は感染症治療剤として、臨床において広く使用されている。

- 20    しかしながら、これらの化合物は抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性や細胞毒性等の点で未だ不十分なものであった。

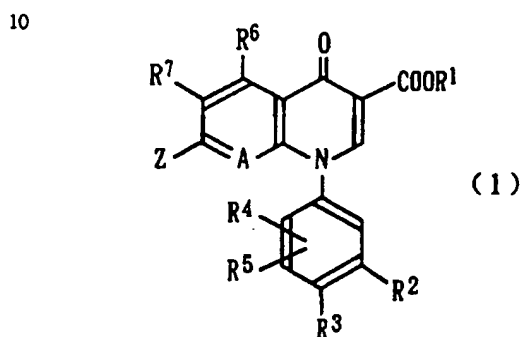
## 発明の開示

- 本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、抗菌力、腸管吸収性、代謝安定性及び副作用、特に光毒性や細胞毒性
- 25    等の点を満足する新規なピリドンカルボン酸誘導体又はそ

の塩、及びこれを含む抗菌剤を提供することを目的とする。

本発明者らは、かかる実情に鑑み、臨床上優れた合成抗菌剤となり得る化合物を得るべく鋭意検討した結果、下記  
5 一般式(1)で表わされる化合物が、グラム陰性菌及びグラム陽性菌に対し優れた抗菌性を有すると共に極めて低毒性であって合成抗菌剤として有用であることを見出し、本発明をなすに至ったものである。

即ち、本発明は、次の一般式(1)



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、R<sup>2</sup>は  
ニトロ基又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、R<sup>3</sup>は  
ハロゲン原子を示し、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は同一又は異なっているも  
20 よい水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、R<sup>6</sup>は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基又はアミノ基を示し、R<sup>7</sup>は水素原子又はハロゲン原子を示し、Aは窒素原子又は-CX= (こ  
こで、Xは水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は  
25 低級アルコキシ基を示す)を示し、Zはハロゲン原子又は

置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示す。]

で表わされるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩を提供する。

また、本発明は当該ピリドンカルボン酸誘導体又はその  
5 塩を有効成分とする抗菌剤を提供する。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について更に詳しく説明する。なお、本発明の上記一般式(1)で表わされるピリドンカルボン酸誘導体の置換基において「低級」とは、該置換基が鎖状である  
10 場合、炭素数1～7のものを示すが、特に炭素数1～5のものが好ましく、環状である場合、炭素数3～7のものを意味する。

上記一般式(1)中、R'で示されるカルボキシ保護基とは、カルボン酸エステルのエステル残基をいい、比較的容易に解裂して、対応する遊離のカルボキシル基を生じる任意のものが挙げられ、この具体例としては、メチル基、エ  
15 チル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニル基、アリル基、1-  
20 -プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル基；ベンジル基等の炭素数7～11のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等の炭素数6～14のアリール基等の加水分解や接触還元等の穏和な条件で処理することにより脱離するもの、又は  
25 アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基等の低級

アルカノイルオキシ低級アルキル基；メトキシカルボニル  
オキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基  
等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基；メ  
トキシメチル基等の低級アルコキシ低級アルキル基；フタ  
5 リジル基等のラクトニル基；1-ジメチルアミノエチル基  
等のジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；（5-メチル  
-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル）メチル  
基等の生体内で容易に脱離するもの等が挙げられる。なお、  
R'としては水素原子が特に好ましい。

10 R<sup>2</sup>で示される置換アミノ基における置換基としては、例  
えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル  
基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチ  
ル基、ヘキシル基、ヘプチル基等の低級アルキル基；ビニ  
ル基、アリル基、1-プロペニル基、ブテニル基、ペンテ  
15 ニル基、ヘキセニル基、ヘプテニル基等の低級アルケニル  
基；ベンジル基、1-フェニルエチル基等の炭素数7～  
11のアラルキル基；フェニル基、ナフチル基等の炭素数  
6～14のアリール基；ホルミル基、アセチル基、プロピ  
オニル基、ブチリル基、イソブチリル基等の低級アルカノ  
20 イル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等  
の低級アルコキシカルボニル基；ベンゾイル基、ナフトイ  
ル等の炭素数7～15のアロイル基；グリシル、ロイシル、  
バリル、アラニル、フェニルアラニル、アラニル-アラニ  
ル、グリシル-バリル、グリシル-グリシル-バリルなど  
25 のアミノ酸残基あるいはオリゴペプチド残基及びこれらの

官能基がアシル基や低級アルキル等のペプチド化学で慣用の保護基で保護されたアミノ酸残基あるいはオリゴペプチド残基、又は環状アミノ基などが挙げられる。これらの置換基は1～2個の同種もしくは異種のものから任意に選ぶことができる。かかるアミノ酸残基あるいはペプチド残基で保護された化合物は水溶性が向上することが期待される。

より好ましい $R^2$ としては、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ酸置換アミノ基及びオリゴペプチド置換アミノ基が挙げられる。更に好ましい $R^2$ の例としては、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ホルミルアミノ基、グリシルーアミノ基、ロイシルーアミノ基、バリルーアミノ基、アラニルーアミノ基、アラニルーアラニルーアミノ基等が挙げられ、このうちアミノ基が特に好ましい。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $R^7$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、就中フッ素原子又は塩素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。

$R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 及び $X$ で示される低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $i$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基、 $i$ -ブチル基、 $t$ -ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等が挙げられ、就中メチル基が好ましい。 $R^4$ 、 $R^5$ 及び $X$ で示される低級アルコキシ基として

は、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等が挙げられる。

好ましい  $R^4$  及び  $R^5$  の組み合わせはハロゲン原子及び水素原子であり、 $R^4$  がフッ素原子又は塩素原子であり  $R^5$  が水素原子である場合がより好ましく、 $R^4$  がフッ素原子であり  $R^5$  が水素原子である場合が特に好ましい。なお、この  $R^4$  は  $R^2$  のパラ位に置換しているのが特に好ましい。

X 及び Z で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられるが、特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。

また、式 (1) の化合物は A が窒素原子を示す場合にはナフチリジン骨格を有し、A が  $-CX=$  を示す場合にはキノリン骨格を有することとなるが、A が窒素原子を示す場合及び  $-CCl=$  である場合が特に好ましい。

Z で示される置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基は、当該環内に更に一又は二以上の窒素原子、酸素原子、イオウ原子等の異種原子及びカルボニル炭素を含んでいてもよく、更に単環であっても 2～3 環性であってもよい。単環式の場合は 4～7 員環、2 環式の場合は 7～11 員環、3 環式の場合は 9～15 員環が好ましい。かかる環状アミノ基としては、例えば、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル等の窒素原子 1 個を有する飽和単環式 3～7 員の環状アミノ基；例えば、ピペラジン-1-イル、ホモピペラジン-1-イル等の窒素原子 2 個を有する飽和の単環式 3～

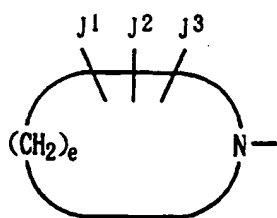


7員の環状アミノ基；例えば、オキサゾリジン-3-イル、  
モルホリン-4-イル、チアゾリジン-1-イル、チオモ  
ルホリン-4-イル等の窒素原子以外に酸素原子及び硫黄  
原子から選ばれるヘテロ原子を有する飽和の単環式3～7  
5 員の環状アミノ基；例えば、テトラヒドロキノリン-1-  
イル等の飽和の2～3環性の環状アミノ基；例えば2, 8  
-ジアザスピロ〔4. 4〕ノナン-2-イル、5-アザス  
ピロ〔2. 4〕ヘプタン-5-イル、7-アザビシクロ〔2.  
2. 1〕ヘプタン-7-イル、2, 8-ジアザビシクロ〔4.  
10 3. 0〕ノナン-8-イル、5-メチル-2, 5-ジアザ  
ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン-2-イル、2, 5-ジ  
アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン-2-イル、3, 8  
-ジアザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン-3-イル等の  
スピロ式及び架橋式の飽和の5～12員の環状アミノ基な  
15 などが挙げられる。

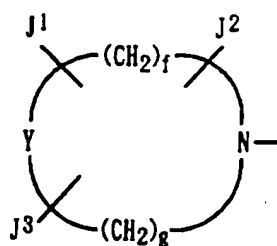
これらの飽和環状アミノ基の環を構成する原子は適当な  
置換基で置換されていてもよく、そのような置換し得る基  
としては、例えばヒドロキシル基、低級アルキル基、置換  
又は無置換のアミノ基、置換又は無置換のアミノ低級アル  
20 キル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子などが挙げられ  
る。

ここで飽和環状アミノ基に置換し得る低級アルキル基と  
しては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル  
基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基など炭素数1～  
25 7のものが、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ

- 基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基などの炭素数 1～7 のものが、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。また、上記の飽和環状アミノ基上の置換基のうち、置換アミノ基、置換アミノ低級アルキル基における置換基としては、 $R^2$ で示したものと同様のものが挙げられ、これら置換アミノ基及び置換又は無置換のアミノ低級アルキル基の特に好ましい例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノ-1-エチル基、メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、グリシルアミノ基、ロイシルアミノ基、バリルアミノ基、アラニルアミノ基、アラニル-アラニルアミノ基等が挙げられる。
- これら飽和環状アミノ基のうち、好ましい基として下記の式 (a) 及び (b) で示されるものが挙げられる。



(a)



(b)

- 〔式中、Y は酸素原子、硫黄原子又は  $NR^0$  (ここで  $R^0$  は水素原子又は低級アルキル基を示す) を示し、e は 3～5 の

数を示し、 $f$  は 1 ～ 3 の数を示し、 $g$  は 0 ～ 2 の数を示し、 $J^1$ 、 $J^2$  及び  $J^3$  は同一又は異なっているとしてもよく、水素原子、ヒドロキシ基、低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ハ  
5 ロゲン原子を示す]

式 (a) 及び (b) における低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子としては、上記  $R^2 \sim R^5$  で示した基と同様なものが例示される。

10 式 (a) で示される環状アミノ基としては、例えばアゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基が挙げられ、式 (b) で示される環状アミノ基としては、例えばピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル基、ホモピペ  
15 ラジン-1-イル基、N-チアゾリジニル基、N-オキサゾリジニル基などが挙げられる。このうち、式 (a) で示される環状アミノ基がより好ましく、アゼチジン-1-イル基又はピロリジン-1-イル基が特に好ましい。

式 (a) 及び (b) で示される基の特に好ましい具体例  
20 を示せば次のとおりである。

3-アミノアゼチジン-1-イル基、3-メチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、3-アミノメチルアゼチジン-1-イル基、3-アミノ-2-メチルアゼチジン-1-イル基、3-ア  
25 ミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル基、3-アラニル

アミノアゼチジン-1-イル基、3-バリル-アミノア  
ゼチジン-1-イル基、ピロリジン-1-イル基、3-ヒ  
ドロキシピロリジン-1-イル基、3, 4-ジヒドロキシ  
ピロリジン-1-イル基、3-メトキシピロリジン-1-  
5 イル基、3-メチルピロリジン-1-イル基、3-ヒドロ  
キシ-4-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノピ  
ロリジン-1-イル基、3-メチルアミノピロリジン-1  
-イル基、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル基、  
3-エチルアミノピロリジン-1-イル基、3-ジェチル  
10 アミノピロリジン-1-イル基、3-アミノメチルピロリ  
ジン-1-イル基、3-アミノ-3-メチルピロリジン-  
1-イル基、3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イ  
ル基、3-アミノ-5-メチルピロリジン-1-イル基、  
3-メチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、  
15 3-ジメチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、  
3-エチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、  
3-ジェチルアミノ-3-メチルピロリジン-1-イル基、  
3-ジェチルアミノ-4-メチルピロリジン-1-イル基、  
3-アミノメチル-4-メチルピロリジン-1-イル基、  
20 3-メチルアミノメチル-4-メチルピロリジン-1-イ  
ル基、3-ジメチルアミノメチル-4-メチルピロリジ  
ン-1-イル基、3-エチルアミノメチル-4-メチルピロ  
リジン-1-イル基、3-(1-アミノエチル)-4-メ  
チルピロリジン-1-イル基、3-(2-アミノエチル)  
25 -4-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミノ-4-

- エチルピロリジン-1-イル基、3-メチルアミノ-4-  
エチルピロリジン-1-イル基、3-ジメチルアミノ-4-  
-エチルピロリジン-1-イル基、3-エチルアミノ-4-  
-エチルピロリジン-1-イル基、3-ジエチルアミノ-  
5 4-エチルピロリジン-1-イル基、3-アミノメチル-  
4-エチルピロリジン-1-イル基、3-メチルアミノメ  
チル-4-エチルピロリジン-1-イル基、3-ジメチル  
アミノメチル-4-エチルピロリジン-1-イル基、3-  
アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル基、3-メチル  
10 アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル基、3-ジメチ  
ルアミノ-3-メチルピロリジン-1-イル基、3-アミ  
ノ-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル基、3-アミ  
ノ-4, 4-ジメチルピロリジン-1-イル基、3-アミ  
ノ-4, 5-ジメチルピロリジン-1-イル基、3-アミ  
15 ノ-2, 4-ジメチルピロリジン-1-イル基、3-メチ  
ルアミノ-3, 4-ジメチルピロリジン-1-イル基、2-  
-メチル-3-アミノピロリジン-1-イル基、2-メチ  
ル-3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル基、3-ア  
ミノ-4-メトキシピロリジン-1-イル基、3-アラニ  
20 ル-アミノピロリジン-1-イル基、3-バリル-アミノ  
ピロリジン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、4-  
メチルピペラジン-1-イル基、3-メチルピペラジン-  
1-イル基、2-メチルピペラジン-1-イル基、3, 4-  
-ジメチルピペラジン-1-イル基、3, 5-ジメチルピ  
25 ペラジン-1-イル基、3, 3-ジメチルピペラジン-1

5 -イル基、3, 4, 5-トリメチルピペラジン-1-イル基、  
ピペリジン-1-イル基、4-アミノピペリジン-1-  
イル基、4-ジメチルアミノピペリジン-1-イル基、  
4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-  
10 -イル基、2-アミノメチルモルホリン-4-イル基、2-  
メチルアミノモルホリン-4-イル基、2-ジメチルア-  
ミノモルホリン-4-イル基、チオモルホリン-4-イル  
基、ホモピペラジン-1-イル基、4-メチルホモピペラ  
ジン-1-イル基、N-チアゾリジニル基、N-オキサゾ  
10 リジニル基。

一般式(1)における、より好ましい $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、  
 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、A及びZの組み合わせは、 $R^1$ が水素原子；  
 $R^2$ がアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルア  
ミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アミノ酸置換アミノ  
15 基又はオリゴペプチド置換アミノ基； $R^3$ がハロゲン原子；  
 $R^4$ がハロゲン原子； $R^5$ が水素原子； $R^6$ が水素原子； $R^7$ が  
フッ素原子；Aが窒素原子、 $-CH=$ 又は $-CCl=$ ；Z  
が式(a)で示される基の場合である。更に好ましい $R^1$ 、  
 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、A及びZの組み合わせは、  
20  $R^1$ が水素原子； $R^2$ がアミノ基； $R^3$ がフッ素原子又は塩素  
原子； $R^4$ がフッ素原子又は塩素原子( $R^2$ のパラ位に置換)；  
 $R^5$ が水素原子； $R^6$ が水素原子； $R^7$ がフッ素原子；Aが窒  
素原子又は $-CCl=$ ；Zが式(a)で示される基( $e =$   
3又は4)の場合である。

25 ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩(1)は酸付加塩

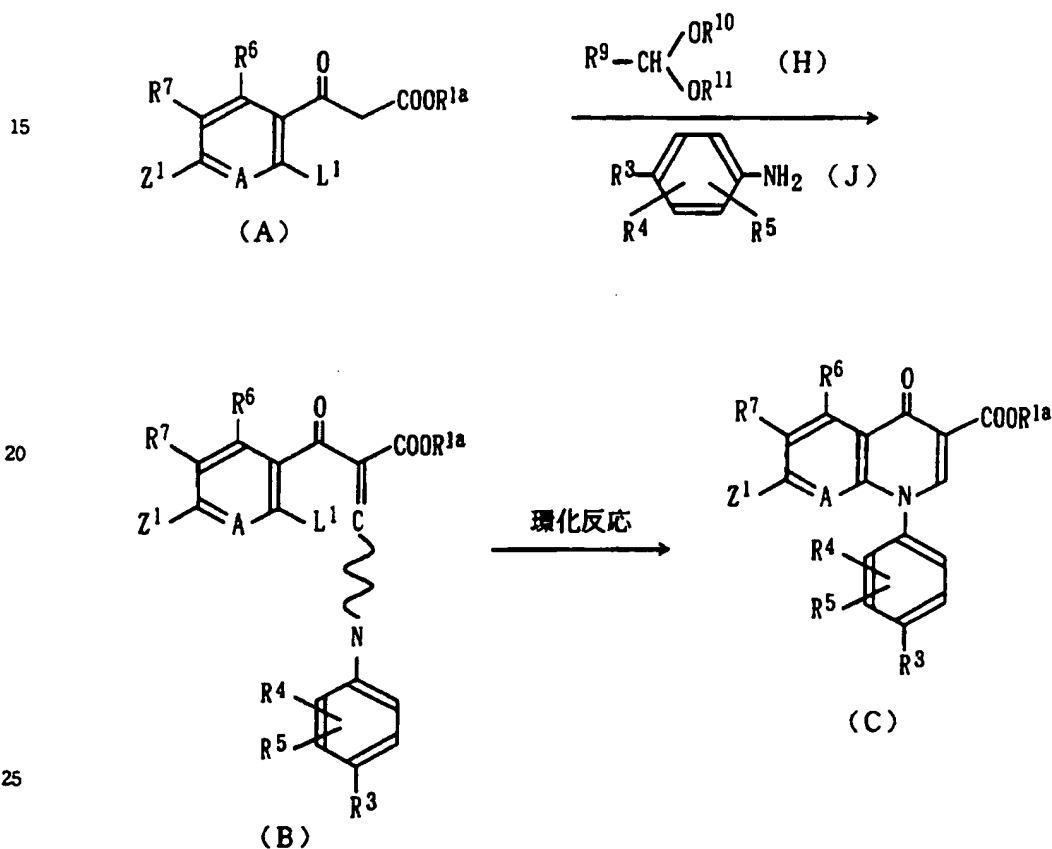
又は塩基付加塩の両方を形成することができる。なお、この塩にはホウ素化合物とのキレート塩を形成したものも含まれる。酸付加塩としては、例えば（A）塩酸、硫酸などの鉱酸との塩、（B）ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸などの有機カルボン酸との塩、（C）メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また塩基付加塩としては、例えば、（A'）ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、（B'）カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、（C'）アンモニウム塩、（D'）トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N, N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩を挙げることができる。また、ホウ素化合物としては、フッ化ホウ素などのハロゲン化ホウ素、アセトキシホウ素などの低級アシルオキシホウ素が挙げられる。

ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩（1）は、未溶媒和型のみならず、水和物又は溶媒和物としても存在することができる。従って、本発明の化合物は、そのすべての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。

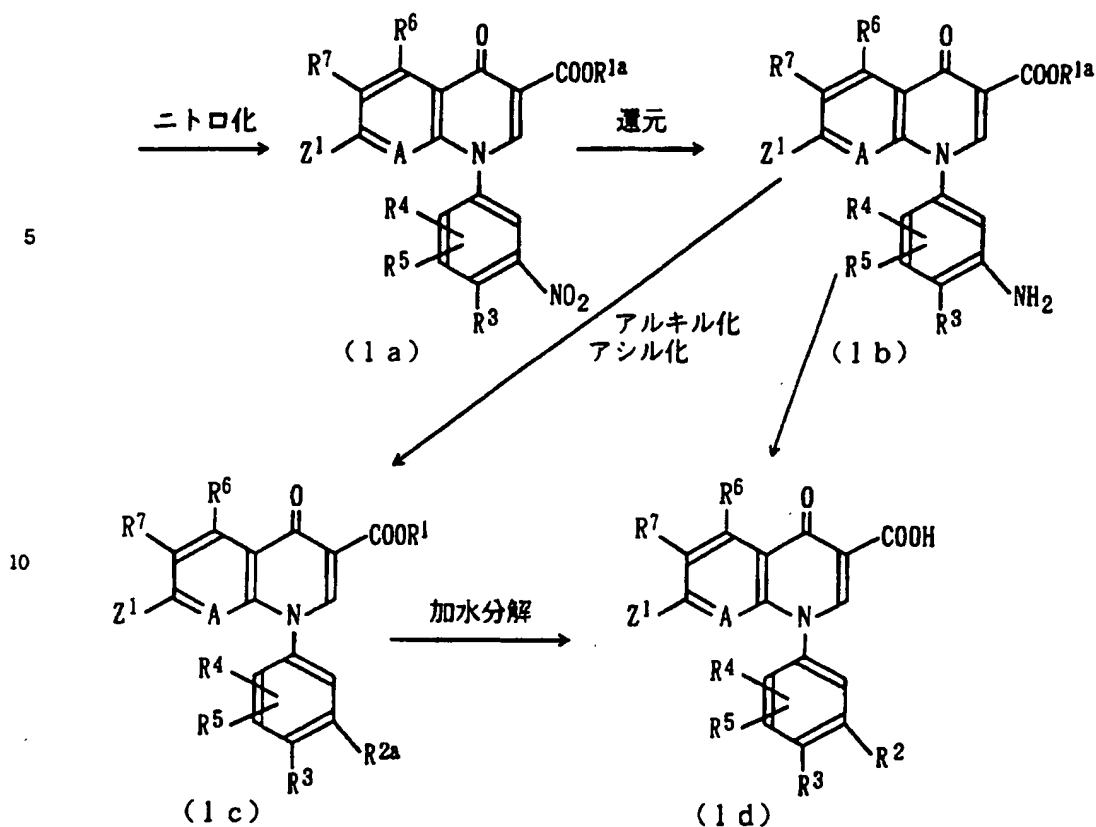
ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩（１）は、光学活性体として存在し得る。これらの光学活性体も本発明の化合物に包含される。更に、化合物（１）は、異なる立体異性体（シス型、トランス型）として存在し得る。これらの  
 5 立体異性体もまた本発明の化合物に包含される。

ピリドンカルボン酸誘導体又はその塩（１）は、置換基の種類等によって、それにあった任意の方法によって製造されるが、その一例を挙げれば次のとおりである。

（工程１） 一般式（１）で表わされる化合物のうち、 $R^1$   
 10 が水素原子又は低級アルキル基で、 $Z$ がハロゲン原子である化合物の製造は、例えば以下の反応式に表される一連の工程１によって製造される。







- 10
- 15
- 〔式中、 $R^{1a}$ は低級アルキル基を示し、 $R^9$ は低級アルコキシ基又は基 $-NR^{12}R^{13}$ （ここで、 $R^{12}$ 及び $R^{13}$ はそれぞれ低級アルキル基を示す）を示し、 $R^{10}$ 及び $R^{11}$ はそれぞれ低級アルキル基を示し、 $L^1$ はハロゲン原子を示し、 $Z^1$ はハロゲン原子を示し、 $R^{2a}$ は置換アミノ基を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 及び $A$ は前記と同じ意味を有する〕
- 20

すなわち、本発明化合物(1 a)～(1 d)は化合物(A)にオルトギ酸エチル又はオルトギ酸メチルなどのオルトギ酸エステル類(H)を反応させた後、化合物(J)を反応させ、次いで環化反応させ、得られた化合物(C)をニトロ化して化合物(1 a)とし、これを還元すれば化合物(1 b)

25

が得られ、これをアルキル化又はアシル化すれば化合物 (1 c) が得られ、これを加水分解すれば化合物 (1 d) が得られる。また化合物 (1 b) を加水分解しても化合物 (1 d) を得ることができる。

- 5 化合物 (A) とオルトギ酸エステル類 (H) との反応は通常 0 ~ 160 °C、好ましくは 50 ~ 150 °C で行なわれ、反応時間は、通常 10 分 ~ 48 時間、好ましくは、1 ~ 10 時間である。またオルトギ酸エステル類の使用量は、化合物 (A) に対して等モル以上、とりわけ約 1 ~ 10 倍モル  
10 が好ましい。

- 上記化合物 (J) との反応は無溶媒又は適当な溶媒中  
行なわれる。また、反応補助剤として、無水酢酸等のカル  
ボン酸無水物を加えることが望ましい。ここで使用される  
溶媒としては、該反応に影響しないものであればいずれで  
15 もよく、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどのよう  
な芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフ  
ラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライムなどのよう  
なエーテル類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、リグロイ  
ンなどのような脂肪族炭化水素類；塩化メチレン、クロロ  
20 ホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；  
ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのよう  
な非プロトン性極性溶媒；メタノール、エタノール、プロ  
パノールなどのようなアルコール類等が挙げられる。本反  
25 応は通常 0 ~ 150 °C、好ましくは 0 ~ 100 °C で行なわ  
れ、反応時間は、通常 10 分 ~ 48 時間である。化合物 (J)

の使用量は化合物（A）に対して、等モル以上、好ましくは等モル～2倍モルである。

また別法として、化合物（A）にN，N－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、N－ジメチルホルムアミド  
5 ジエチルアセタールなどのアセタール類を反応させた後、  
化合物（J）を反応させて化合物（B）へ導くこともできる。  
アセタール類との反応に使用される溶媒としては、本  
反応に影響しないものならいずれを用いてもよく、例えば、  
前述したものが挙げられる。本反応は通常0～150℃、  
10 好ましくは室温～100℃で行われ、反応時間は、通常10  
分～48時間、好ましくは1～10時間である。

化合物（B）を環化反応に付して化合物（C）を得る。  
本反応は、塩基性化合物の存在下又は非存在下適当な溶媒  
中で行われる。本反応に使用される溶媒としては、反応に  
15 影響を与えないものであればいずれも使用でき、例えば、  
ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような芳香族炭化水  
素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサ  
ン、モノグリムなどのようなエーテル類；塩化メチレン、  
クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水  
20 素類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノ  
ールなどのようなアルコール類；ジメチルホルムアミド、ジ  
メチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒が  
挙げられる。また使用される塩基性化合物としては、金属  
ナトリウム、金属カリウムなどのようなアルカリ金属類；  
25 水素化ナトリウム、水素化カルシウムなどのような金属水

素化物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのような無機塩類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシドなどのようなアルコキシド類；フッ化ナトリウム、フッ化カリウムなどのような金属フッ化物；トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン（DBU）などのような有機塩類が挙げられる。本反応の反応温度は通常 0 ～ 200℃、好ましくは室温～180℃がよく、反応は通常 5 分～24 時間で終了する。塩基性化合物の使用量は化合物（B）に対して等モル以上、好ましくは等モル～2 倍モルがよい。

化合物（C）をニトロ化反応に付すことによって本発明化合物（1a）を製造することができる。ニトロ化は、芳香族化合物のニトロ化に用いられる一般的方法が適用され、ニトロ化剤としては硝酸若しくは硝酸塩と硫酸とを組み合わせた混酸や、硝酸アセチル等が挙げられる。反応に供される混酸の使用量は化合物（C）1 当量に対して硫酸は 1 当量から大過剰量、硝酸は 1 当量から大過剰量であり、反応は例えば混酸に化合物（C）を添加することによって行われる。また、反応温度は -10℃～80℃、反応時間は 5 分～5 時間が好ましい。

化合物（1a）を還元することにより化合物（1b）を得ることができる。

還元は、一般に用いられる方法が適用でき、例えば酸性溶液中、亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ（II）等を用いる溶

解金属還元、硫化ナトリウム、ナトリウムヒドロスルフィド、亜二チオン酸ナトリウム等の硫化物を用いた還元及び白金、ラネーニッケル、白金-黒 (Pt-C)、パラジウム-炭素 (Pd-C) 等を用いた接触還元法が挙げられる。

- 5     R<sup>1</sup>が水素原子である化合物 (1 d) は、化合物 (1 b) を加水分解することにより、又は所望により化合物 (1 b) をアルキル化又はアシル化等した後加水分解することにより得ることができる。

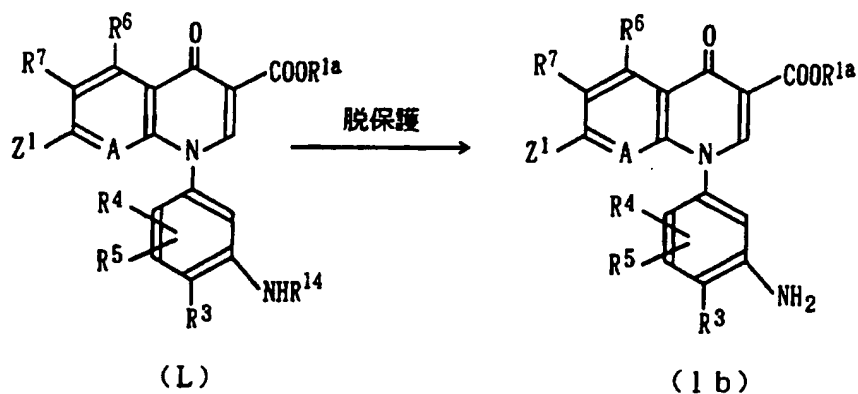
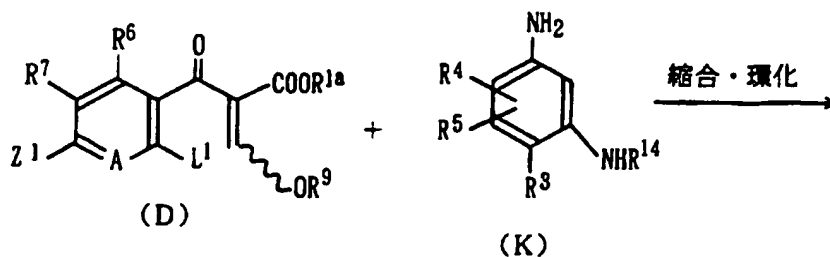
加水分解は、通常の加水分解反応に用いられる反応条件  
10     のいずれも適用できるが、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基性化合物；塩酸、硫酸、臭化水素酸などの鉱酸；あるいは p-トルエンスルホン酸などの有機酸等の存在下、水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのようなアルコール類、  
15     テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのようなエーテル類、アセトン、メチルエチルケトンなどのようなケトン類、酢酸等の溶媒又はこれらの混合溶媒中で行われる。本反応は、通常室温～180℃、好ましくは室温～140℃で行われ、反応時間は通常1～24時間である。

- 20     本発明化合物 (1 c) を得るためのアルキル化反応は、所望のアルキル基に対応するジアルキル硫酸、アルキルヨージド、アルキルブロミド等のアルキル化剤を、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶液中、  
25     室温～150℃程度の温度で化合物 (1 b) と反応さ

せることに行うことができる。また、このアルキル化反応は所望のアルキル基に対応するカルボニル化合物を共存させた上で、白金、ラネーニッケル、白金-黒、パラジウム炭素を用いた接触還元法によって行うこともできる。アシル化反応は、通常のアミノ基のアシル化に用いられる任意の反応により行うことができ、例えば所望のアシル基に対応するアシルクロリド又は酸無水物と化合物(1b)を塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類又はアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、0℃～室温においてピリジン、ピコリン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に-70～100℃で反応させることにより、あるいはギ酸、酢酸等の酸又はそれらの酸無水物を室温～150℃で反応させることにより行うこともできる。

なお、一般式(1)中 $R^6$ がアミノ基である化合物は、 $R^6$ がハロゲン原子である化合物(A)を出発原料として用いて前記反応を行うことにより化合物(1a)、(1b)、(1c)又は(1d)とした後、当該ハロゲン原子をアミノ化することによって得るのが好ましい。

また、化合物(1b)は以下の方法によっても合成することができる。



15 [式中、 $R^{14}$ はアミノ保護基を示し、 $R^{1a}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^9$ 、 $L^1$ 、 $Z^1$ 及び $A$ は前記と同じ意味を有する]

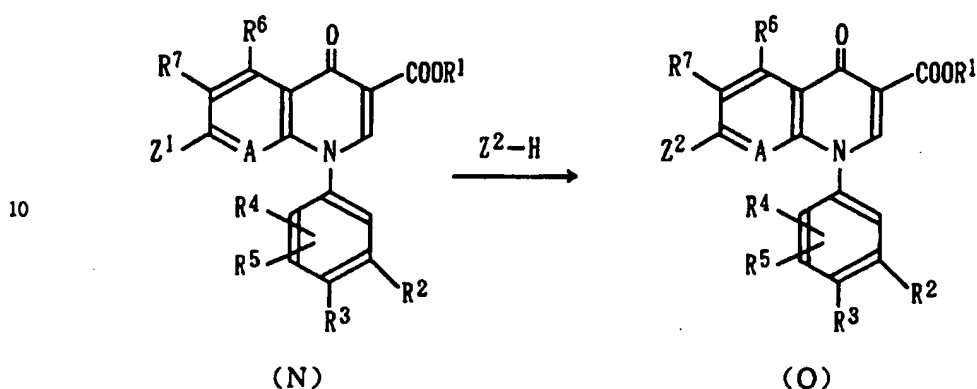
即ち、前記の化合物(A)にオルトギ酸エステル類(H)を反応させることによって得られるアクリル酸エステル類(D)とフェニレンジアミン類(K)とを縮合、環化させることによって化合物(L)とし、次いでアミノ保護基を脱離することにより化合物(1b)を得ることができる。

化合物(A)から化合物(L)を得る反応は、前述の化合物(A)から化合物(C)を得る反応と同様の条件によって行うことができる。

25 アミノ保護基(主にアシル基、カルバモイル基)の脱離

は酸又はアルカリで加水分解することによって行われる。  
この条件は前述の化合物(1b)、(1c)への加水分解  
で記述したのと同様である。

(工程2) 一般式(1)で示される化合物のうち、Zが置  
換基を有していてもよい飽和環状アミノ基である化合物は、  
例えば以下の反応式に表される工程2によって製造される。



〔式中、Z<sup>2</sup>は置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基  
を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Z<sup>1</sup>及びAは前  
記と同じ意味を有する〕

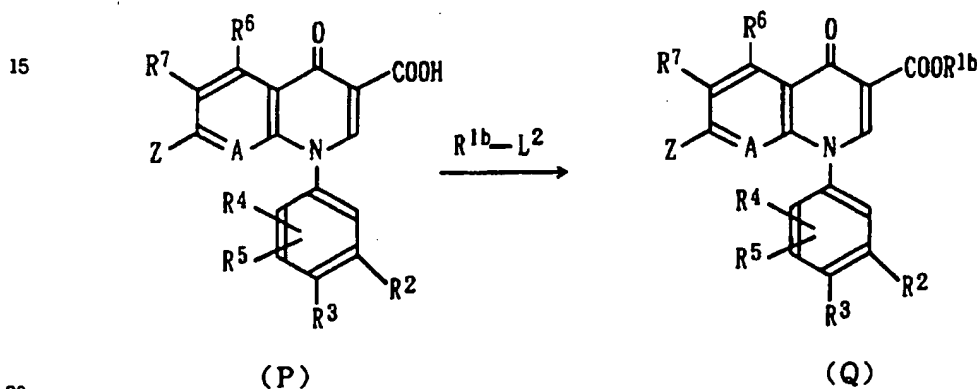
すなわち、化合物(N)を、式Z<sup>2</sup>-Hで表される化合物  
を用いてアミノ化することにより化合物(O)が得られる。

本反応は、ベンゼン、トルエン、キシレンなどのような  
芳香族炭化水素類；メタノール、エタノールなどのような  
アルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグ  
ライムなどのようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、  
四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；ジ  
メチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチル  
ピロリドンなどのような非プロトン性極性溶媒；アセトニ



トリル、ピリジン等の、反応に影響を与えない溶媒中、必要に応じて脱酸剤、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセン (DBU) などの存在下室温～160℃において行われる。反応時間は数分～48時間、好ましくは10分～24時間である。化合物  $Z^2-H$  の使用量は化合物 (N) に対して等モル以上、好ましくは等モル～5倍モルとするのがよい。なお、 $R^1$  がカルボキシ保護基である場合、所望により加水分解することにより水素原子に変換することができる。

(工程3) 一般式(1)で表わされる化合物のうち、 $R^1$  がカルボキシ保護基である化合物は、例えば以下の反応式に示される工程3によって製造される。



[式中、 $R^{1b}$  はカルボキシ保護基を示し、 $L^2$  はハロゲン原子を示し、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、A 及び Z は前記と同じ意味を有する]

すなわち、化合物 (Q) は化合物 (P) にハロゲン化合物  $R^{1b}-L^2$  を反応させることによって得られる。ここで使

25

用される溶媒としては、ベンゼン、トルエンなどのような芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルムなどのようなハロゲン化炭化水素類；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒類；  
5 アセトニトリルなどの不活性溶媒を挙げることができる。  
反応温度は通常室温～100℃付近である。本反応はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、DBU、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどのような塩基性化合物の存在下に行  
10 うことが好ましい。

上記の工程1～3で使用される原料化合物中本反応に関与しないアミノ基、イミノ基、ヒドロキシ基、メルカプト基又はカルボキシ基等が存在する場合、これらの基を保護した形で用い、反応完了後、常法によってその保護基を  
15 除去してもよい。保護基としては、反応によって形成される本発明の化合物の構造を破壊することなく除去しうるものであればいかなるものでもよく、ペプチド、アミノ糖、核酸の化学の分野で通常用いられている基が使用される。

原料化合物(A)は以下の文献に記載の方法或いは、こ  
20 れに準じた方法で製造しうる。

1) J. H e t e r o c y c l i c C h e m. 22, 1033 (1985)

2) L i e b i g s A n n. C h e m. 29 (1987)

3) J. M e d. C h e m. 31, 991 (1988)

25 4) J. O r g. C h e m. 35, 930 (1970)

- 5) 特開昭 6 2 - 2 4 6 5 4 1 号公報  
6) 特開昭 6 2 - 2 6 2 7 2 号公報  
7) 特開昭 6 3 - 1 4 5 2 6 8 号公報  
8) J. Med. Chem. 29, 2363 (1986)  
5 9) J. Fluorin Chem. 28, 361 (1985)  
10) 特開昭 6 3 - 1 9 8 6 6 4 号公報  
11) 特開昭 6 3 - 2 6 4 4 6 1 号公報  
12) 特開昭 6 3 - 1 0 4 9 7 4 号公報  
13) 欧州特許出願第 2 3 0 9 4 8 号公報  
10 14) 特開平 2 - 2 8 2 3 8 4 号公報  
15) 特表平 3 - 5 0 2 4 5 2 号公報  
16) J. Het. Chem. 27, 1609 (1990)

205170-04150  
このようにして得られた本発明の化合物は常法に従い単離、精製される。単離、精製条件によって、塩の形、遊離カルボン酸や遊離アミンの形で得られるが、これらは所望により相互に変換され、目的とする形の本発明の化合物が製造される。

本発明化合物 (1) 又はその塩は、抗菌剤として、注射、経直腸、点眼等の非経口投与、固形若しくは液体形態での  
20 経口投与等のための製薬上許容し得る担体とともに組成物を処方することができる。

注射剤のための本発明抗菌剤組成物の形態としては製薬上許容し得る無菌水若しくは非水溶液、懸濁液若しくは乳濁液が挙げられる。適当な非水担体、希釈剤、溶媒又はビ  
25 ヒクルの例としては、プロピレングリコール、ポリエチレ

5      シングリコール、植物油、例えばオリーブ油及び注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。このような組成物は補助剤、例えば防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤をも含有することができる。これら組成物は例えば細菌保持フィルターによる濾過により、又は使用直前に滅菌剤あるいは若干の他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固形組成物の形態で滅菌剤を混入することにより滅菌することができる。

10      点眼投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて、溶解補助剤、保存剤、等張化剤及び増粘剤等を加えることができる。

15      経口投与のための固形製剤にはカプセル剤、錠剤、丸剤、散剤及び顆粒剤等が挙げられる。この固形製剤の調製にあたっては一般に本発明化合物を少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばスクロース、乳糖又はでんぷんと混和する。この製剤はまた通常の製剤化において不活性希釈剤以外の追加の物質例えば滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を用いてもよい。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、更に、緩衝剤を用いてもよい。錠剤及び丸剤には腸  
20      溶性被膜を施してもよい。

25      経口投与のための液体製剤には、当業者間で普通に使用される不活性希釈剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられる。かかる不活性希釈剤に加えて、組成物には補助剤例えば湿潤剤、乳化、懸濁剤、ならびに甘味、調味及び香

味剤も配合することができる。経直腸投与のための製剤は、好ましくは本発明化合物に加えて賦形剤例えばカカオ脂若しくは坐剤ワックスを含有していてもよい。

本発明化合物（１）の投与量は投与される化合物の性状、  
5 投与経路、所望の処置期間及びその他の要因によって左右されるが、一般に成人で一日当たり約 0.1 ~ 1000 mg / kg、特に約 0.5 ~ 100 mg / kg が好ましい。また、所望によりこの一日量を 2 ~ 4 回に分割して投与することもできる。

10 本発明化合物（１）及びその塩は極めて抗菌効果が高く、光毒性、細胞毒性が低いため、人体及び動物用の医薬品として、また魚病薬、農薬、食品保存剤等として広く使用することができる。更に本発明の化合物は抗ウイルス作用、特に抗 HIV（ヒト免疫不全ウイルス）作用を有することが期待でき、エイズの予防又は治療に効果を有すると考えられる。  
15

以下、実施例及び参考例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

〔参考例 1〕

20 エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート：

エチル 2-(2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル)-3-エトキシアクリレート 6.40 g のトルエン  
25 ン溶液 10 ml へ氷冷下、2,4,6-トリフルオロアニ

リン 1.39 ml のトルエン溶液 5 ml を滴下し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、エタノールを加え結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗い、エチル 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル-3-トリフルオロフェニルアミノアクリレートを得た。このエチル 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル-3-(2, 4, 6-トリフルオロフェニルアミノ)アクリレート 2.0 g の N, N-ジメチルホルムアミド (9 ml) 溶液へ炭酸カリウム 0.63 g を加え室温で 90 分間攪拌した。反応液を氷水に注入し析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗い 1.38 g の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：158 - 160 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

1.41 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2H), 6.92 - 7.06 (m, 2H), 8.48 (d, J = 11 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H)

[参考例 2]

エチル 7-クロロ-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート :

2-クロロ-4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例 1 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：177-178℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.41 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.23 (dd,  $J = 3\text{ Hz}$ , 8 Hz, 1H), 7.36-7.51 (m, 2H), 8.49 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 8.49 (s, 1H)

[参考例3]

エチル 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 2-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-エトキシアクリレート 2.46 g のクロロホルム溶液 13 ml へ氷冷下、2-クロロ-4-フルオロアニリン 1.2 ml のクロロホルム溶液 5 ml を滴下し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、エタノールを加え結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗い、エチル 2-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)アクリレートを得た。このエチル 2-(2,4,5-トリフルオロベンゾイル)-3-(2-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)アクリレート 3.00 g の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 15 ml へ炭酸カリウム 1.03 g を加え室温で90分間攪拌した。反応液を氷水に注入し析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗い 2.74 g の標記化合物を得た。

性状：無色鱗片状結晶

融点：220℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1. 40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4. 39 (q,  
5  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 6. 54 (dd,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  
11 Hz, 1H), 7. 46 (dd,  $J = 3\text{ Hz}$ ,  
7 Hz, 1H), 7. 56 (dd,  $J = 5\text{ Hz}$ , 9 Hz,  
1H), 7. 50 - 7. 64 (m, 2H), 8. 25  
- 8. 38 (m, 1H), 8. 34 (s, 1H)

10 [参考例4]

エチル 7-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロ  
フェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキ  
ソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

4-クロロ-2-フルオロアニリンを用いたほかは参考  
15 例1と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：216 - 218℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1. 41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4. 40 (q,  
20  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7. 34 - 7. 45 (m, 3H)  
8. 47 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8. 55 (s,  
1H)

[参考例5]

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオ  
25 ロ-2-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキ



ソー 1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

4-フルオロ-2-メチルアニリンを用いたほかは参考例 1 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

5 融点: 199-200°C

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ;

1. 40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 2. 06 (s, 3H), 4. 41 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7. 05-7. 17 (m, 2H), 7. 23 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H), 8. 48 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 8. 51 (s, 1H)

[実施例 1]

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソー 1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソー 1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 2. 00 g を 8 ml の濃硫酸に加え、氷冷下攪拌しながら 600 mg の硝酸カリウムを少量ずつ加えた。室温で 30 分間攪拌してニトロ化を完了させ、ついで 150 ml のクロロホルムと 100 ml の氷水を攪拌している中に反応液をそそぎ込み、室温で 15 分間攪拌後分液し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出晶をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗

って、2.08 g の標記化合物を得た。

性状：無色針状結晶

融点：256 - 257 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

5            1.41 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4.42 (d,  
              $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  
             1H), 8.35 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.  
             49 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.54 (s, 1H)

[実施例 2]

10        7-クロロ-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロ  
          -5-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ  
          -1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

          7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-6  
          -フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナ  
15        フチリジン-3-カルボン酸 6.0 g を 25 ml の濃硫酸  
          に加え、氷冷下攪拌しながら 5.0 g の硝酸カリウムを少  
          量ずつ加えた。徐々に温度を上げ 80 °C で 2 時間攪拌した。  
          放冷し、200 g の氷水に加え一晩放置した。析出物を濾  
          取、蒸留水、エタノール、ジイソプロピルエーテルで洗っ  
20        たのち風乾し、6.4 g の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：262 - 265 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

          8.15 (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 8.79 (d,  
25         $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.86 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,

1 H), 9.17 (s, 1 H)

〔実施例 3〕

1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボン酸 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボン酸 4 g を濃硫酸 40 ml に加え、硝酸カリウム 3.6 mg を少しずつ加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ一晩攪拌した。析出した固体を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。4.2 g の標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : > 270 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

7.70 (dd, J = 6 Hz, 12 Hz, 1 H),  
8.21 (t, J = 11 Hz, 1 H), 8.36 (t,  
J = 9 Hz, 1 H), 8.93 (t, J = 8 Hz,  
1 H), 9.10 (s, 1 H)

〔実施例 4〕

エチル 1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボキシレート :

1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリ

ン-3-カルボン酸 4. 2 g をジクロロエタン 40 ml  
に加え、氷冷下、塩化オキサリル 7 g を滴下した。滴下終  
了後、室温で2時間攪拌した。この反応液にエタノール 15 ml  
を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残  
5 渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテル  
で固体を洗浄した。3. 7 g の標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：165 - 173 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

10 2. 74 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4. 37 (q,  
J = 7 Hz, 2 H), 7. 47 (dd, J = 10 Hz,  
11 Hz, 1 H), 8. 11 - 8. 24 (m, 2 H),  
8. 72 (s, 1 H), 8. 93 (t, J = 9 Hz,  
1 H)

15 [実施例 5]

1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 6,  
7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
キノリン - 3 - カルボン酸 :

1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 6, 7, 8 - ト  
20 リフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン  
3 - カルボン酸 1. 7 g を濃硫酸 10 ml に加え、硝酸カ  
リウム 1. 5 g を少しずつ加え、60 °C で一晩加熱攪拌し  
た。放冷後、氷水に注ぎ一晩攪拌した。析出した固体を濾  
取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。1.  
25 7 g の標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：245 - 255 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

8.17 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.26 (t,  
5  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.97 (s, 1H), 9.  
00 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H)

[実施例6]

エチル 1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニ  
ル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4  
10 -オキソーキノリン-3-カルボキシレート:

1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6,  
7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソー  
キノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例4と同様  
にして標記化合物を得た。

15 性状：無色粉末

融点：210 - 217 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.27 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.26 (q,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 8.07 (t,  $J = 11\text{ Hz}$ ,  
20 1H), 8.16 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
64 (s, 1H), 9.00 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H)

[実施例7]

7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オ  
キシ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェ  
25 ニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オ  
キソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-1,  
8-ナフチリジン-3-カルボン酸 890 mg を濃硫酸 10 ml  
に加え、硝酸カリウム 730 mg を少しずつ加え、室温で  
5 2日間攪拌した。放冷後、氷水に注ぎ一晩攪拌した。析出  
した固体を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで  
洗浄した。860 mg の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：216-221℃

10  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

8.72-8.84 (m, 2H), 9.11 (s,  
1H)

〔実施例 8〕

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ  
15 -4-オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニ  
トロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシ  
レート :

7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オ  
キソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェ  
20 ニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いた  
ほかは実施例 4 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1.41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.42 (q,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 8.18-8.26 (m, 1H),  
25 8.59 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.54 (s,

1 H)

〔実施例 9〕

6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-  
1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-  
5-キノリン-3-カルボン酸:

6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-  
1-(2, 3, 4-トリフルオロフェニル)-キノリン-  
3-カルボン酸 830 mg を濃硫酸 10 ml に加え、硝酸  
カリウム 710 mg を少しずつ加え、100℃で3日間攪  
10 拌した。放冷後、氷水に注ぎ一晩攪拌した。析出した固体  
を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。  
700 mg の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 215℃ (分解)

15 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

7.76 (dd, J = 6 Hz, 11 Hz, 1H),

8.37 (t, J = 9 Hz, 1H), 8.85 (t,

J = 6 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H)

〔実施例 10〕

20 エチル 6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-  
オキソ-1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフ  
ェニル)-キノリン-3-カルボキシレート:

6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-  
1-(2, 3, 4-トリフルオロ-5-ニトロフェニル)-  
25-キノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 4 と同

様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：106 - 115 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

5            1. 27 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 24 (q,  
              $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 7. 53 (dd,  $J = 6 \text{ Hz}$ ,  
             1.1 Hz, 1H), 8. 16 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  
             1H), 8. 69 (s, 1H), 8. 83 (t,  $J$   
             = 8 Hz, 1H)

10    [実施例 11]

         エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ  
         -4-オキソ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニ  
         トロフェニル)-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシ  
         レート :

15    エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ  
         -4-オキソ-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)  
         -1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いた  
         ほかは実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

20    融点：177 - 184 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

         1. 42 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 43 (q,  
          $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 7. 24 (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ ,  
         2H), 8. 49 (s, 1H), 8. 50 (d,  $J =$   
25        10 Hz, 1H)



## 〔実施例 1 2〕

エチル 7-クロロ-1-(2-クロロ-4-フルオロ  
-5-ニトロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒド  
ロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシ  
5 レート:

エチル 7-クロロ-1-(2-クロロ-4-フルオロ  
フェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキ  
ソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用い  
たほかは実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

10 性状: 無色針状結晶

融点: 237-242°C (分解)

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ;

1.41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.40 (q,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.62 (d,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  
15 1H), 8.19 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
50 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.55 (s, 1H)

## 〔実施例 1 3〕

エチル 1-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロ  
フェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4  
20 -オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-  
6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノ  
リン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 1 と同  
様にして標記化合物を得た。

25 性状: 淡黄色針状結晶

融点：216 - 219℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1. 41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4. 40 (q,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 6. 53 (dd,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  
5 1 2 Hz, 1H), 7. 77 (d,  $J = 11\text{ Hz}$ ,  
1H), 8. 32 (s, 1H), 8. 26 - 8. 35  
(m, 1H), 8. 40 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H)

[実施例 14]

エチル 7-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロ  
10 -5-ニトロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒド  
ロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシ  
レート :

エチル 7-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロ  
フェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキ  
15 ソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用い  
たほかは実施例 1 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色針状結晶

融点：219 - 221℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

20 1. 41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4. 40 (q,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7. 62 (d,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  
1H), 8. 19 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
50 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8. 55 (s, 1H)

[実施例 15]

25 エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオ

ロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオ  
5 ロ-2-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキ  
ソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用い  
たほかは実施例1と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 215-216℃

10  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 2.19 (s,  
1H), 4.43 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.  
41 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J$   
= 7 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.52  
15 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H)

[実施例16]

エチル 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニ  
ル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4  
-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

20 エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(2,4-ジ  
フルオロ-5-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4  
-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート  
3.0gを280mgの10%パラジウム炭素とともに、  
50mlのジクロロメタン、30mlのエタノール、2ml  
25 の濃塩酸の混液に加え室温で一晩水素添加した。ピリジン

2 m l を加えて減圧下に濃縮した。残渣に 8 0 m l のクロ  
ロホルム、1 0 m l の蒸留水を加えて分液し、クロロホル  
ム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し残渣  
に 8 m l のエタノールを加えて室温に放置し、析出物を濾  
5 取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、  
1 . 9 5 g の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：2 0 8 - 2 1 0 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

10 1 . 2 7 ( t , J = 7 H z , 3 H ) , 4 . 2 4 ( q ,  
J = 7 H z , 2 H ) , 7 . 1 1 ( t , J = 8 H z ,  
1 H ) , 7 . 4 7 ( t , J = 1 0 H z , 1 H ) , 8 .  
5 3 ( d , J = 8 H z , 1 H ) , 8 . 7 1 ( s , 1 H )

〔実施例 1 7〕

15 1 - ( 3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 7  
- クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
- 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

エチル 1 - ( 3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニ  
ル ) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4  
20 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート  
0 . 6 g に 3 規定塩酸 - 酢酸混液 4 m l を加え、2 時間加  
熱還流した。3 m l の蒸留水を加えて 5 分間還流した後、  
析出物を濾取し、エタノールで洗って、0 . 5 4 g の標記  
化合物を得た。

25 性状：黄色粉末

融点 :  $> 270^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5.46 (s, 2H), 7.00 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.76 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.97 (s, 1H)

[実施例 18]

エチル 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート :

10 エチル 1-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 3.7 g を酢酸 60 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 400 mg を加えた。水素雰囲気下、室温で2日間攪拌した。メンブランフィルター  
15 で触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。2.9 g の標記化合物を得た。

性状 : 黄色粉末

融点 :  $198 - 205^{\circ}\text{C}$

20  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.28 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.23 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 5.52 (s, 2H), 7.01 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7.19 (dd,  $J = 6\text{ Hz}$ ,  $10\text{ Hz}$ , 1H), 8.14 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.54 (s, 1H)

## 〔実施例 19〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボン酸 :

- 5     エチル   1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボキシレート 1 g を酢酸 8 m l、塩酸 2 m l に加え、一晚加熱還流した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジ  
10   エチルエーテルで洗浄した。830 m g の標記化合物を得た。

性状 : 無色粉末

融点 : > 270 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

- 15           7.14 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 6 Hz, 10 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H)

## 〔実施例 20〕

- 20     エチル   1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボキシレート :

- エチル   1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4  
25   - オキソーキノリン - 3 - カルボキシレート 2.2 g をメ

タノール 20 ml、酢酸 50 ml、ジクロロエタン 10 ml  
に溶解し、10%パラジウム炭素 200 mg を加えた。水  
素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メンブランフィルター  
で触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノール  
5 を加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。1.  
12 g の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：187 - 196 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

10        1. 28 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 22 (q,  
           $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 5. 49 (s, 2H), 7.  
          11 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 42 (t,  $J$   
           $= 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 05 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  
          1H), 8. 46 (s, 1H)

15        [実施例 21]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6,  
7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
キノリン - 3 - カルボン酸 :

20        エチル 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニ  
          ル) - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4  
          - オキソキノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほか  
          は実施例 19 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：256 - 261 °C

25         $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

7. 15 - 7. 30 (m, 1 H), 7. 49 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8. 25 (t, J = 8 Hz, 1 H), 8. 77 (s, 1 H)

[実施例 22]

5 エチル 1 - (3 - アミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート :

エチル 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ  
10 - 4 - オキソ - 1 - (2, 3, 4 - トリフルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート 780 mg をメタノール 5 ml、酢酸 10 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 80 mg を加えた。水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メンブランフィルターで触媒  
15 を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。200 mg の標記化合物を得た。

性状 : 褐色粉末

融点 : 165 - 174 °C (分解)

20 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

1. 29 (t, J = 7 Hz, 3 H), 4. 26 (q, J = 7 Hz, 2 H), 5. 82 (s, 2 H), 8. 55 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8. 75 (s, 1 H)

[実施例 23]

25 1 - (3 - アミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル)



－7－クロロ－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－1，8－ナフチリジン－3－カルボン酸：

エチル 1－（3－アミノ－4，5，6－トリフルオロフェニル）－7－クロロ－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－1，8－ナフチリジン－3－カルボキシレート 600 mg をメタノール 30 ml、酢酸 10 ml、ジクロロエタン 30 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 100 mg を加えた。水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸 4 ml、塩酸 1 ml を加え、100℃で一晩加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。160 mg の標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

15 融点：> 242℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ；

6.87 (t,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 9.02 (s, 1H)

〔実施例 24〕

20 エチル 1－（3－アミノ－4，5，6－トリフルオロフェニル）－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－キノリン－3－カルボキシレート：

エチル 6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－1－（2，3，4－トリフルオロ－5－ニトロフェニル）－キノリン－3－カルボキシレート 280 mg を

25

エタノール 10 ml、酢酸 5 ml、ジクロロエタン 5 ml  
に溶解し、10%パラジウム炭素 30 mg を加えた。水素  
雰囲気下、室温で一晩攪拌した。メンブランフィルターで  
触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にエタノールを  
5 加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。200 mg  
の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：116 - 124 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

10 1.27 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.22 (q,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 5.85 (s, 2H), 6.  
83 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.42 (dd,  
 $J = 6\text{ Hz}$ , 12 Hz, 1H), 8.13 (t,  $J$   
 $= 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.60 (s, 1H)

15 [実施例 25]

1 - (3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロフェニル)  
- 6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソー  
キノリン-3-カルボン酸:

20 エチル 1 - (3-アミノ-4, 5, 6-トリフルオロ  
フェニル) - 6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4  
-オキソーキノリン-3-カルボキシレートを用いたほか  
は実施例 23 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：> 211 °C (分解)

25  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5. 91 (b r s, 2H), 6. 86 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 68 (d d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 11H, 1H), 8. 34 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 94 (s, 1H)

5 [実施例 26]

エチル 1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

10 エチル 1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 16 と同様にして標記化合物を得た。

15  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1. 40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 40 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 6. 83-7. 04 (b r, 2H), 7. 22-7. 35 (m, 1H), 8. 48 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 50 (s, 1H)

20 [実施例 27]

1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

25 エチル 1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒド

ロー 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシ  
レートを用いたほかは実施例 17 と同様にして標記化合物  
を得た。

性状：淡黄色粉末

5 融点：222 - 228 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

7.44 (t,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.77 (d,  
 $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 9.21 (s, 1H)

[実施例 28]

10 エチル 1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロ  
フェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒド  
ロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシ  
レート :

エチル 1 - (6 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ニトロ  
15 フェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒド  
ロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシ  
レートを用いたほかは実施例 16 と同様にして標記化合物  
を得た。

性状：黄色粉末

20 融点：206 - 208 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1.41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.40 (q,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 6.86 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  
1H), 7.26 (d,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
25 48 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.49 (s, 1H)

## 〔実施例 29〕

1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソー - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

5 エチル 1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソー - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例 17 と同様にして標記化合物を得た。

10 性状 : 淡黄色粉末

融点 : 265 - 267 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

5.81 (s, 2H), 7.07 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.76  
15 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 8.93 (s, 1H)

## 〔実施例 30〕

エチル 1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボキシレート :

20 エチル 1 - (6 - クロロ - 4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例 16 と同様にして標記化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

25 1.39 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.38 (q,

$J = 7 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $6.65$  ( $\text{dd}$ ,  $J = 5 \text{ Hz}$ ,  $12 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $6.91$  ( $\text{d}$ ,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.31$  ( $\text{d}$ ,  $J = 11 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.28$  ( $\text{q}$ ,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  $16 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.35$  ( $\text{s}$ ,  $1 \text{ H}$ )

5   〔実施例 3 1〕

1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸:

10   エチル 1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例 1 9 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点:  $> 270^\circ\text{C}$

15    $^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO}$ )  $\delta$ ;

$5.91$  ( $\text{brs}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.08$  ( $\text{d}$ ,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.34$  ( $\text{dd}$ ,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $11 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.59$  ( $\text{d}$ ,  $J = 12 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.35$  ( $\text{t}$ ,  $J = 11 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.83$  ( $\text{s}$ ,  $1 \text{ H}$ )

20   〔実施例 3 2〕

エチル 1 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート:

25

エチル 1 - ( 4 - クロロ - 6 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル ) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例 1 6 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : 2 0 0 - 2 0 2 °C

<sup>1</sup>H NMR ( C D C l<sub>3</sub> ) δ ;

1 . 4 0 ( t , J = 7 H z , 3 H ) , 4 . 4 0 ( q , J = 7 H z , 2 H ) , 6 . 8 2 ( d , J = 7 H z , 1 H ) , 7 . 2 9 ( d , J = 1 1 H z , 1 H ) , 8 . 4 7 ( d , J = 8 H z , 1 H ) , 8 . 5 5 ( s , 1 H )

[ 実施例 3 3 ]

1 - ( 3 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

エチル 1 - ( 3 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - フルオロフェニル ) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート 1 . 0 0 g を酢酸 1 0 m l 、メタノール 1 0 m l 、ジクロロエタン 2 0 m l に溶解し、酢酸 2 0 m l に懸濁させた 1 0 % パラジウム炭素 1 3 2 m g を加え、水素気流下、一晚攪拌した。パラジウム炭素をメンブランフィルターで濾過しろ液に 1 0 % 水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を留去し、固体を濾

取し 0.380 g の標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：> 270 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5            5.76 (br, 2H), 7.03 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  
             1H), 7.57 (d,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
             78 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 9.00 (s, 1H)

[実施例 34]

エチル 1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メチル  
10 フェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒド  
ロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシ  
レート:

エチル 1-(4-フルオロ-2-メチル-3-ニトロ  
フェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒド  
15 ロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシ  
レートを用いたほかは実施例 16 と同様にして標記化合物  
を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：212 - 213 °C

20             $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

             1.41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.91 (s,  
             3H), 3.79 - 3.96 (br, 2H), 4.  
             40 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 6.70 (d,  $J$   
             = 8 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 11\text{ Hz}$ ,  
25            1H), 8.50 (d,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.



5 0 (s, 1H)

[実施例 35]

1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)  
- 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
5 キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸:

エチル 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロ - 2 - メチル  
フェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒド  
ロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシ  
レートをを用いたほかは実施例 17 と同様にして標記化合物  
10 を得た。

性状: 無色粉末

融点: 274 - 279 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ:

1. 84 (s, 3H), 6. 95 (d, J = 8 Hz,  
15 1H), 7. 19 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.  
75 (d, J = 8 Hz, 1H), 8. 79 (s, 1H)

[実施例 36]

エチル 7 - クロロ - 1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ホ  
ルミルアミノフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒド  
20 ロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシ  
レート:

エチル 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 - (2, 4 - ジ  
フルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 -  
ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート  
25 3. 5 g を 280 mg の 10% パラジウム炭素とともに、

20 ml のジクロロメタン、10 ml の蟻酸、0.3 ml の濃塩酸の混液に加え室温で5時間水素添加した。1.2 ml の無水酢酸を加えて室温に1時間放置し、触媒を濾別したのち、減圧下に濃縮し、析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、2.65 g の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：> 270 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.28 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.25 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.77 (dd,  $J = 10\text{ Hz}$ , 11 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.45 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.54 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.77 (s, 1H)

〔実施例 37〕

7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 465 mg を 1 ml の蟻酸に溶かし、0.2 g の無水酢酸を加えて 60 °C で 1 時間攪拌した。減圧下に濃縮し残渣に 2 ml のエタノールを加えて 60 °C で 2 時間攪拌した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、450 mg の

標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点： $> 270^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5            3.46 (brs, 1H), 7.78 (dd,  $J =$   
             10 Hz, 11 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H),  
             8.50 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 8.76 (d,  
              $J = 8$  Hz, 1H), 9.08 (s, 1H)

[実施例 38]

10        エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-  
             ホルミルメチルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-  
             ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カル  
             ボキシレート :

             エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-  
15        ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒ  
             ドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキ  
             シレート 500 mg を 500 mg の炭酸カリウム、1.5 g  
             のヨウ化メチルとともに 2.5 ml の N, N-ジメチルホ  
             ルムアミドに加え  $50^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。40 ml のク  
20        ロロホルム、150 ml の蒸留水を加えて分液し有機層を  
             無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、析出物を  
             エタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピ  
             ルエーテルの順に洗って、455 mg の標記化合物を得た。

性状：無色結晶

25        融点： $264 - 267^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1. 41 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 3. 34 (s, 3H), 4. 42 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 7. 27 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 39 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 35 (s, 1H), 8. 49 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 56 (s, 1H)

[実施例 39]

エチル 1 - (3 - t - ブトキシカルボニルアミノ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート :

N - (t - ブトキシカルボニル) - 2, 6 - ジフルオロ - 3 - ニトロアニリン 2. 0 g を 20 ml のメタノール中、0. 2 g の 10 % パラジウム炭素を用いて室温で 3 日間水素添加した。触媒を濾別したのち、濾液をそのまま 0. 5 mmol / ml のエチル 2 - (2' 6' - ジクロロ - 5 - フルオロニコチノイル) - 3 - エトキシ - アクリレート を溶かしたジクロロメタンの溶液 20 ml に加えた。この溶液を減圧下に濃縮し残渣に、2. 5 g の無水炭酸カリウムと 10 ml の N, N - ジメチルホルムアミドを加えて 90 °C で 30 分攪拌した。これを放冷し、100 ml のクロロホルムと 400 ml の蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、400 ml の蒸留水で 2 回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、1 ml のエタノールを加えて放置した。残渣を 150 g のシリカゲルを用いてクロマトに付し (溶

出液、クロロホルム－クロロホルム：メタノール＝7.5：

1) 主生成物に対応するフラクションよりの析出物をエタノールに分散して濾取し、575mgの標記化合物を得た。

性状：無色結晶

5 融点：128－131℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ；

1.40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.51 (s, 9H), 4.40 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 6.11 (s, 1H), 7.16 (t,  $J = 1.1\text{ Hz}$ , 1H), 7.30 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 8.54 (s, 1H)

[実施例40]

1－(3－アミノ－2,4－ジフルオロフェニル)－7－クロロ－6－フルオロ－1,4－ジヒドロ－4－オキソ－1,8－ナフチリジン－3－カルボン酸：

エチル 1－(3－*t*－ブトキシカルボニルアミノ－2,4－ジフルオロフェニル)－7－クロロ－6－フルオロ－1,4－ジヒドロ－4－オキソ－1,8－ナフチリジン－3－カルボキシレート 500mg を 8ml の 3 規定塩酸と酢酸の混液に加えて、3.5 時間攪拌加熱還流した。16ml の蒸留水を加えて 10 分間加熱還流したのち放冷した。80ml のクロロホルム、10ml の蒸留水を加えて分液し、クロロホルム層を減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 295mg の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：244 - 248 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

4.04 (s, 1H), 6.64 (dt,  $J = 5\text{ Hz}$ ,  
5 8 Hz, 1H), 7.02 (ddd,  $J = 2\text{ Hz}$ ,  
8 Hz, 10 Hz, 1H), 8.52 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  
1H), 8.87 (s, 1H)

[実施例 41]

1 - (3 - ベンゾイルアミノ - 4, 6 - ジフルオロフェ  
10 ニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ -  
4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ  
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 310 mg を 220 mg  
15 の無水安息香酸とともに 920 mg の N, N - ジメチルホ  
ルムアミドに加え、70 °C で 2 時間、100 °C で 2 時間半  
撹拌した。50 ml のクロロホルム、150 ml の蒸留水  
を加えて分液し、クロロホルム層を無水硫酸マグネシウム  
で乾燥後減圧下に濃縮し、残渣に 6 ml のエタノールを加  
20 えて放置し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエー  
テルの順に洗って、184 mg の標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：260 - 263 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  -  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  ;

25 7.53 - 7.68 (m, 3H), 7.80 (t,

$J = 10 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.98$  (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $8.11$  (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $9.09$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $10.40$  (s,  $1 \text{ H}$ )

〔実施例 42〕

5 エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

エチル 1-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート  
10  $500 \text{ mg}$  を  $100 \text{ mg}$  の 37%ホルマリンとともに、 $10 \text{ ml}$  の 1, 2-ジクロロエタン、 $5 \text{ ml}$  のメタノール、 $0.5 \text{ ml}$  の酢酸の混液に加え、 $0.08 \text{ g}$  の 10%パラジウム炭素  
15 を用いて水素添加した (16 時間)。触媒を濾別したのち、濾液を減圧下に濃縮し、残渣を  $50 \text{ ml}$  のクロロホルムに溶かして 50%炭酸ナトリウム水溶液で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣を  $20 \text{ g}$  のシリカゲルを用いてクロマトに付し (溶出液、クロロホルム)、  
20 標記化合物を  $150 \text{ mg}$  を得た。

性状: 淡黄色針状晶

融点:  $226 - 231^\circ \text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.41 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $3 \text{ H}$ ), 2.89 (s,  $3 \text{ H}$ ), 4.41 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ), 6.

6.4 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.02 (dd,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1.1 Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.59 (s, 1H)

[実施例 43]

5 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

エチル 7-クロロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノ-フェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-  
10 1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 150 mg を 1 ml の 3 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1, v/v) に加えて、2 時間攪拌加熱還流した。5 ml の蒸留水を加えてさらに 10 分間加熱還流し、ついで放冷して析出物をエタノールに分散して濾取し、エタノール、  
15 ジイソプロピルエーテルの順に洗って 70 mg の標記化合物を得た。

性状: 黄色結晶

融点: 250 - 252 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

20 2.69 (d,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 3H), 5.90 (brs, 1H), 7.01 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.46 (t,  $J = 1.1 \text{ Hz}$ , 1H), 8.76 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.99 (s, 1H)

[実施例 44]

25 エチル 1-(2, 4-ジフルオロ-5-メチルアミノ



フェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボキシレート :

エチル 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例 42 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 黄色粉末

融点 : 208 - 216 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

10        1. 28 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 2. 72 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 3H), 4. 23 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 5. 94 - 6. 04 (m, 1H), 7. 04 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7. 19 (dd,  $J = 4\text{ Hz}$ , 10Hz, 1H), 7. 52 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H),  
15        8. 14 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8. 55 (s, 1H)

[実施例 45]

1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - メチルアミノフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

エチル 1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - メチルアミノフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例 43 と同様にして標記化合物を得た。

25    性状 : 褐色粉末

融点：> 164℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2.71 (s, 3H), 6.01 (br s, 1H),  
7.05 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.39 - 7.  
51 (m, 1H), 7.53 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  
1H), 8.34 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
90 (s, 1H)

〔実施例46〕

エチル 7-クロロ-1-(3-ジメチルアミノ-4,  
6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒ  
ドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキ  
シレート :

エチル 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニ  
ル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-  
ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート  
500mgを500mgの37%ホルマリンとともに、10ml  
の1, 2-ジクロロエタン、5mlのメタノール、0.5ml  
の酢酸の混液に加え、0.08gの10%パラジウム炭素  
を用いて水素添加した(64時間)。触媒を濾別したのち、  
濾液を減圧下に濃縮し、標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：158 - 163℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1.41 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 2.88 (s,  
6H), 4.41 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 6.

8.5 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.04 (dd,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.57 (s, 1H)

〔実施例 47〕

- 5 7-クロロ-1-(3-ジメチルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

実施例 46 で得たエチル 7-クロロ-1-(3-ジメチルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオ  
10 ロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートの全量を、4 ml の 3 規定塩酸  
と酢酸の混液 (1:1, v/v) に加えて、2 時間攪拌加  
熱還流した。放冷して減圧下に濃縮し、析出物をエタノー  
ルに分散して濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテ  
15 ルの順に洗って 295 mg の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 244 - 247 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

2.79 (s, 6H), 7.41 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  
20 1H), 7.57 (dd,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1.3 Hz,  
1H), 8.77 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 9.  
04 (s, 1H)

〔実施例 48〕

- 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7  
25 - [(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-

フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1300 mg、  
(3S)-3-アミノピロリジン 600 mg、トリエチルアミン 1000 mg を 6500 mg の N, N-ジメチルホルムアミドに加え、90℃で1時間攪拌した。放冷後、25 ml のエタノールを加えて5分間加熱還流した。放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1410 mg の標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 260-266℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1.81 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 5.36 (brs, 2H), 6.97 (t,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  $J=10\text{ Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J=13\text{ Hz}$ , 1H), 8.69 (s, 1H)

[実施例 49]

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-[ (3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 トリエチルアミン塩:

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7

5 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ  
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 220 mg、(3S)  
- 3 - アミノピロリジン・二塩酸塩 210 mg、及びトリ  
エチルアミン 400 mg を 1000 mg の N, N - ジメチ  
ルホルムアミドに加え、90℃で1時間30分攪拌した。  
放冷後、10 ml のエタノールを加えて5分間加熱還流し  
た。放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエー  
テルの順に洗って、220 mg の標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

10 融点：245 - 249℃（分解）

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

1.06 (t, J = 7 Hz, 9H), 1.66 (m,  
1H), 1.92 (m, 1H), 3.44 (q, J  
= 7 Hz, 6H), 5.35 (s, 2H), 6.96  
15 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 10 Hz,  
1H), 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.  
66 (s, 1H)

〔実施例 50〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
20 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 -  
フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフ  
チリジン - 3 - カルボン酸 二塩酸塩 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 -  
25 フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフ

チリジン-3-カルボン酸 100 mg を 2.5 ml の 6 規定塩酸にとかし、ついで減圧下に濃縮した。残渣にエタノールを加えて析出物を碎き濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って標記化合物 97 mg を得た。

5 性状：淡褐色粉末

融点：246-250℃（分解）

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

2.09 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 7.03 (brt, 1H), 7.39 (t, J=10Hz, 1H), 8.12 (d, J=12Hz, 1H), 8.30 (brs, 2H), 8.72 (s, 1H)

〔実施例 51〕

1 - (3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル) - 7 - [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 6 - フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸蟻酸塩 :

1 - (3-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル) - 7 - [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 6 - フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 200 mg、蟻酸 200 mg を 1 分程度攪拌した後、エタノール 200 mg を加えて、90℃で一分間攪拌した。2 ml のエタノールを加えて同温でさらに 2 分攪拌後静置し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、154 mg の標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：223 - 226 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 75 (m, 1H), 2. 00 (m, 1H), 5.  
5 36 (s, 2H), 6. 96 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H),  
7. 35 (t,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8. 04 (d,  
 $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8. 26 (s, 1H), 9.  
68 (s, 1H)

〔実施例 52〕

10 1 - (3 - アミノ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [ (3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 6 -  
フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフ  
チリジン - 3 - カルボン酸 p - トルエンスルホン酸塩 :  
1 - (3 - アミノ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7  
15 - [ (3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 6 -  
フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフ  
チリジン - 3 - カルボン酸 100 mg、p - トルエンスル  
ホン酸水和物 55 mg を 300 mg の N、N - ジメチルホ  
ルムアミドに加え、5 分程度攪拌した。均一化した溶液に  
20 8 ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪拌後静置し、  
上澄をデカンテーションで除いた。ついで 1 ml のエタノー  
ルを加えて 2 分間加熱還流した後放冷し、析出物を濾取、  
エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、120 mg  
の標記化合物を得た。

25 性状：淡褐色粉末

融点：270℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

2.02 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 3.89 (m, 1H), 5.37  
5 (brs, 2H), 6.96 (t,  $J=7\text{ Hz}$ , 1H),  
7.11 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 2H), 7.35 (dt,  
 $J=2\text{ Hz}$ ,  $12\text{ Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 2H), 7.95 (brs, 2H), 8.  
13 (d,  $J=12\text{ Hz}$ , 1H), 8.72 (s,  
10 1H)

〔実施例53〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:  
15

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 150 mg、3-ヒドロキシピロリジン 100 mg、トリエチルアミン 100 mg  
20 を 550 mg の N,N-ジメチルホルムアミドに加え、70℃で30分間攪拌した。8 ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪拌後静置し、上澄をデカンテーションで除いた。ついで 2 ml のエタノールを加えて析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、156 mg の  
25 標記化合物を得た。



性状：無色粉末

融点：251 - 253 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.56 (m, 1H), 1.70 - 1.95 (m, 3H), 2.58 - 2.96 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.30 (brs, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.95 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8.59 (s, 1H)

〔実施例 54〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [ (3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル ] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

(3S, 4S) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

0.93 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 2.17 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 6.97 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.65 (s, 1H)

〔実施例 55〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [ (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン  
- 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

- 5 (3 R, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン・二  
塩酸塩を用いたほかは実施例 4 8 と同様にして標記化合物  
を得た

性状 : 淡褐色粉末

融点 : 214 - 217 °C

- 10 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

0.93 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2.17 (m,  
1 H), 5.36 (s, 2 H), 6.96 (t, J  
= 8 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 10 Hz,  
1 H), 7.99 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.  
15 65 (s, 1 H)

[実施例 5 6]

- 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [ (3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン  
- 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
20 キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

(3 S, 4 R) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン・二  
塩酸塩を用いたほかは実施例 4 8 と同様にして標記化合物  
を得た。

性状 : 淡褐色粉末

- 25 融点 : 234 - 240 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

0.98 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.93 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.97 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.04 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.68 (s, 1H)

[実施例 57]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - [(3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

(3R, 4S) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡褐色粉末

融点 : 237 - 241  $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

0.98 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 3H), 1.93 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 6.97 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8.67 (s, 1H)

[実施例 58]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3 - アミノ - 4, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル)

－ 6 －フルオロ－ 1, 4－ジヒドロ－ 4－オキソ－ 1, 8  
－ナフチリジン－ 3－カルボン酸：

3－アミノ－ 4, 4－ジメチルピロリジン・二塩酸塩を  
用いたほかは実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

5 性状：淡褐色粉末

融点： 2 6 7 － 2 6 9 °C（分解）

$^1\text{H NMR}$ （ $d_6$ －DMSO） $\delta$ ；

0. 8 6（s, 3 H）, 0. 9 5（s, 3 H）, 2.  
8 8－3. 0 5（m, 1 H）, 5. 3 6（s, 2 H）,  
10 6. 9 7（t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1 H）, 7. 3 8（t,  
 $J = 10 \text{ Hz}$ , 1 H）, 8. 0 2（d,  $J = 13 \text{ Hz}$ ,  
1 H）, 8. 6 6（s, 1 H）

〔実施例 5 9〕

1－（3－アミノ－ 4, 6－ジフルオロフェニル）－ 7  
15 － [3－（N－エチルアミノメチル）ピロリジン－ 1－イ  
ル]－ 6－フルオロ－ 1, 4－ジヒドロ－ 4－オキソ－ 1,  
8－ナフチリジン－ 3－カルボン酸：

3－（N－エチルアミノメチル）ピロリジン・二塩酸塩  
を用いたほかは実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

20 性状：淡褐色粉末

融点： 2 3 5 － 2 4 4 °C（分解）

$^1\text{H NMR}$ （ $d_6$ －DMSO） $\delta$ ；

1. 0 1（t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3 H）, 1. 6 1（m,  
1 H）, 1. 9 8（m, 1 H）, 2. 3 2（m, 1 H）,  
25 2. 5 4（q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2 H）, 5. 3 4（s,

2 H), 6.96 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.35 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.02 (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.67 (s, 1 H)

〔実施例 60〕

5 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-[ (3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソーキノリン-3-カルボン酸:

3S-( )-アミノピロリジン 29 mg、トリエチル  
10 アミン 68 mg をジメチルスルホキシド 1 ml に加え、10 分攪拌し、1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソーキノリン-3-カルボン酸 80 mg を加え、100℃ で2時間加熱攪拌した。放冷後、反応液にジエチルエーテ  
15 ルを加え、上澄みを除いた。残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。76 mg の標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 213-221℃ (分解)

20  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1.62-1.76 (m, 1 H), 1.88-2.06 (m, 1 H), 3.08 (brs, 1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.92 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1 H),  
7.03 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.50 (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.85 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ ,

1 H), 8.61 (s, 1 H)

[実施例 61]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [(3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン  
5 - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
キソーキノリン - 3 - カルボン酸:

(3 S, 4 S) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジンを用  
いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

10 融点: 196 - 202 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

0.95 (d, J = 7 Hz, 3 H), 2.20 (br s,  
1 H), 5.53 (s, 2 H), 5.88 (d, J  
= 5 Hz, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 7.50  
15 (t, J = 9 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 14 Hz,  
1 H), 8.60 (s, 1 H)

[実施例 62]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
- フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソー7 - (ピロ  
20 リジン - 1 - イル) - キノリン - 3 - カルボン酸:

ピロリジンを用いたほかは実施例 60 と同様にして標記  
化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 264 - 268 °C (分解)

25 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

1. 89 (b r s, 4 H), 5. 52 (s, 2 H),  
5. 97 (d, J = 8 H z, 1 H), 7. 03 (t,  
J = 8 H z, 1 H), 7. 49 (t, J = 10 H z,  
1 H), 7. 85 (d, J = 14 H z, 1 H), 8.  
5 62 (s, 1 H)

[実施例 63]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [(1 S, 6 S) - 2, 8 - ジアザビシクロ [4. 3.  
0] ノナ - 8 - イル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ  
10 - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボン酸:

(1 S, 6 S) - 2, 8 - ジアザビシクロ [4. 3. 0]  
ノナンを用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物  
を得た。

性状: 無色粉末

15 融点: 226 - 233 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ;

1. 53 - 1. 81 (m, 4 H), 2. 63 (b r s,  
1 H), 2. 88 (b r s, 1 H), 3. 51 (m,  
2 H), 3. 83 (b r s, 2 H), 5. 57 (s,  
20 2 H), 5. 97 (d, J = 8 H z, 1 H), 7.  
05 (t, J = 9 H z, 1 H), 7. 51 (t, J  
= 10 H z, 1 H), 7. 92 (d, J = 14 H z,  
1 H), 8. 65 (s, 1 H)

[実施例 64]

25 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7

— [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 ,  
8 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリ  
ン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - 6 ,  
5 7 , 8 - トリフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ -  
キノリン - 3 - カルボン酸を用いたほかは実施例 60 と同  
様にして標記化合物を得た。

性状 : 褐色粉末

融点 : 204 - 210 °C (分解)

10 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

1. 67 (m, 1H) , 1. 95 (m, 1H) , 5.  
42 (s, 2H) , 7. 08 (m, 1H) , 7. 37  
(t, J = 10 Hz, 1H) , 7. 78 (d, J =  
14 Hz, 1H) , 8. 45 (s, 1H)

15 [実施例 65]

1 - (3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- (3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6 , 8 - ジ  
フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3  
- カルボン酸 :

20 3 - ヒドロキシピロリジンを用いたほかは実施例 60 と  
同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : 144 - 152 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

25 1. 81 (m, 2H) , 3. 79 (m, 1H) , 4.



2.9 (brs, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 7.09 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 7.80 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ , 1H), 8.47 (s, 1H)

5 [実施例 6.6]

1 - [3-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル] - 7 - [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

10 1 - [3-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル] - 7 - クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 4.8 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

15 融点: 268 - 272 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1.79 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 7.11 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , 1H), 8.69 (s, 1H)

20 [実施例 6.7]

1 - [3-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル] - 7 - [(3S, 4S) - 3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル] - 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1 - [3 - アミノ - 2, 4 - ジフルオロフェニル] - 7  
- クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたほかは  
実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

5 性状：淡褐色粉末

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

0.91 (brd, 1H), 2.14 (m, 1H),  
5.58 (s, 2H), 6.83 (m, 1H), 7.  
10 1.0 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  
 $J = 12 \text{ Hz}$ , 1H), 8.65 (s, 1H)

[実施例 68]

1 - (3 - アミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル)  
- 7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] -  
6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 -  
15 ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル)  
- 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたほ  
かは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

20 性状：褐色粉末

融点： $> 256^\circ\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

1.58 - 1.84 (m, 1H), 1.84 - 2.  
23 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 6.81  
25 (t,  $J = 5 \text{ Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ ,

1 H), 8.73 (s, 1 H)

[実施例 69]

1 - (3 - アミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル)  
- 7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] -  
5 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン  
- 3 - カルボン酸:

1 - (3 - アミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル)  
- 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ -  
キノリン - 3 - カルボン酸を用いたほかは実施例 60 と同  
10 様にして標記化合物を得た。

性状: 褐色粉末

融点: > 270 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

1.61 - 1.81 (m, 1 H), 1.89 - 2.  
15 15 (m, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 6.88  
(brs, 1 H), 7.85 (d, J = 15 Hz,  
1 H), 8.69 (s, 1 H)

[実施例 70]

1 - (3 - アミノ - 2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)  
20 - 7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] -  
6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 -  
ナフチリジン - 3 - カルボン酸:

1 - (3 - アミノ - 2, 4, 6 - トリフルオロフェニル)  
- 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
25 キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 70 mg を

ジメチルスルホキシド 1 ml に溶解し、3 (S) - 3 - アミノピロリジン 0.018 ml トリエチルアミン 0.04 ml を加え、1 時間 80 °C で攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、デカンテーションを 2 回繰り返した。残渣に  
5 少量のエタノールを加えて、10 分間還流後、析出した固体を濾取しジエチルエーテルで洗い 51 mg の標記化合物を得た。

性状：淡茶色粉末

融点：273 - 277 °C

10  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.75 - 1.78 (m, 1H), 2.00 - 2.18 (m, 1H), 5.46 (brs, 1H), 7.39 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8.97 (s, 1H)

15 [実施例 71]

1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

20 1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたのは実施例 70 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄褐色粉末

25 融点：249 - 252 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 74 - 1. 95 (m, 1H), 2. 00 - 2. 16 (m, 1H), 5. 69 (b r s, 2H), 7. 00 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7. 47 (d,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8. 02 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8. 61 (s, 1H)

[実施例 7 2]

1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボン酸を用いたほかは実施例 7 0 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡赤色粉末

融点 : 177 - 182  $^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 59 - 1. 75 (m, 1H), 1. 86 - 2. 07 (m, 1H), 5. 78 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 5. 89 (b r s, 2H), 7. 06 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7. 60 (d,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 7. 86 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H), 8. 56 (s, 1H)

[実施例 7 3]

1 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)  
- 7 - [ (3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] -  
6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 -  
ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

- 5     1 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - フルオロフェニル)  
     - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
     キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたほ  
     かは実施例 70 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 茶色粉末

- 10   融点 : > 258 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

- 1.53 - 1.80 (m, 1H), 1.83 - 2.  
         06 (m, 1H), 5.56 (brs, 2H), 6.  
         99 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 7.48 (d,  $J$   
15     = 10 Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ ,  
         1H), 8.68 (s, 1H)

〔実施例 74〕

- 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)  
     - 7 - [ (3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] -  
20    6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 -  
     ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

- 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル)  
     - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
     キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたほ  
25    かは実施例 70 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡茶色粉末

融点：> 165℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 53 - 1. 73 (m, 1H), 1. 74 - 1. 98 (m, 1H), 1. 83 (s, 3H), 5. 25 (br, 2H), 6. 75 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7. 09 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8. 02 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8. 48 (s, 1H)

〔実施例 75〕

10 7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミルアミノフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 ;

7 - クロロ - 1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミル  
15 アミノフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：218 - 225℃

20  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 62 (m, 1H), 1. 90 (m, 1H), 7. 72 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8. 01 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8. 34 (s, 1H), 8. 38 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8. 71 (s, 1H)

25 〔実施例 76〕

7 - [ ( 3 S , 4 S ) - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリ  
ジン - 1 - イル ] - 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ホル  
ミルアミノフェニル ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ  
- 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :  
5 7 - クロロ - 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミル  
アミノフェニル ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4  
- オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用い  
たほかは実施例 5 4 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 無色粉末

10 融点 : 2 1 5 - 2 1 6 °C

<sup>1</sup>H NMR ( d<sub>6</sub> - DMSO ) δ ;

0 . 9 2 ( b r d , 3 H ) , 2 . 1 5 ( m , 1 H ) ,  
7 . 7 1 ( t , J = 1 0 H z , 1 H ) , 8 . 0 1 ( d ,  
J = 1 2 H z , 1 H ) , 8 . 3 4 ( s , 1 H ) , 8 .  
15 3 8 ( t , J = 8 H z , 1 H ) , 8 . 7 8 ( s , 1 H )

[ 実施例 7 7 ]

7 - [ ( 3 S ) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] -  
1 - ( 3 - ベンゾイルアミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 ,  
20 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

1 - ( 3 - ベンゾイルアミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェ  
ニル ) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ -  
4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用  
いたほかは実施例 4 8 と同様にして標記化合物を得た。

25 性状 : 淡褐色粉末



融点：197 - 200 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

1.65 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 7.  
51 - 7.63 (m, 3H), 7.72 (t, J =  
5 10 Hz, 1H), 7.94 - 8.07 (m, 4H),  
8.78 (s, 1H)

[実施例 78]

7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] -  
1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - メチルアミノフェニル)  
10 - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8  
- ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

7 - クロロ - 1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - メチルア  
ミノフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いた  
15 ほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：256 - 258 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

1.63 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.  
20 70 (d, J = 5 Hz, 3H), 5.79 (b r s,  
1H), 6.96 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.  
39 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.02 (d,  
J = 12 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)

[実施例 79]

25 7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] -

1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - メチルアミノフェニル)  
- 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリ  
ン - 3 - カルボン酸 :

1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - メチルアミノフェニル)  
5 - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ -  
キノリン - 3 - カルボン酸を用いたほかは実施例 60 と同  
様にして標記化合物を得た。

性状 : 褐色粉末

融点 : 219 - 226 °C (分解)

10 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

1.59 - 1.78 (m, 1H), 1.91 - 2.  
07 (m, 1H), 2.70 (d, J = 5 Hz, 3H),  
5.91 - 6.04 (m, 1H), 7.04 (t,  
J = 8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 11 Hz,  
15 1H), 7.86 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.  
63 (s, 1H)

[実施例 80]

7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] -  
1 - (3 - ジメチルアミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル)  
20 - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8  
- ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

7 - クロロ - 1 - (3 - ジメチルアミノ - 4, 6 - ジフ  
ルオロ - フェニル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ -  
4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用  
25 いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：248 - 251℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.63 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 7.36 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.49 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8.74 (s, 1H)

〔実施例 81〕

7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] -  
1 - [2, 4 - ジフルオロ - 5 - (L - グリシルアミノ) - フェニル] - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 700 mg、(3S) - 3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン 450 mg、トリエチルアミン 400 mg を 2 ml の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、70℃で30分間攪拌した。30 ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪拌後静置し、上澄を  
20 デカンテーションで除いた。これをそのまま次の反応に用いた。

N - Boc - グリシン 350 mg、N - メチルモルホリン 210 mg を 10 ml のジクロロメタンに加え、-20℃にして攪拌しながらクロロ蟻酸イソブチル 270  $\mu\text{l}$  を  
25 加えて 20 分攪拌した。この液を -60℃に冷却し、上記

の 1 - ( 3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 7  
- [ ( 3 S ) - 3 - ( t - ブトキシカルボニルアミノ ) ピ  
ロリジニル ] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1 , 4 - ジヒ  
ドロ - 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸の全量を 1 0 m l  
5 のジクロロメタンに溶解して加えた。ゆっくりと室温に戻  
し、ついで 2 時間加熱還流した。室温に一晩放置し、5 0 m l  
のクロロホルムと 1 0 m l の蒸留水を加えて分液、無水硫酸  
マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。泡状に固まった  
残渣の 3 分の 1 量を 6 m l のアセトニトリルに溶かし、  
10 1 . 5 m l の 4 N 塩化水素ジオキサン溶液を加えて室温で  
攪拌した。約 1 分で析出物を生じた。そのまま一晩攪拌し、  
析出物を濾取した後、約 4 m l の蒸留水にとかし、1 0 %  
水酸化ナトリウム水溶液を少量ずつ加えて p H 8 程度に中  
和し、析出物を生成させた。1 時間加熱還流し、放冷、析  
15 出物を濾取し、蒸留水、エタノール、ジイソプロピルエー  
テルの順に洗って 1 9 3 m g の無色粉末として標記化合物  
を得た。

性状：無色粉末

融点：> 2 7 0 °C

20  $^1\text{H NMR}$  (  $d_6$  - DMSO )  $\delta$  ;

1 . 6 5 ( m , 1 H ) , 1 . 9 2 ( m , 1 H ) , 7 .  
7 3 ( t ,  $J = 11 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 0 4 ( d ,  
 $J = 13 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 3 8 ( m , 1 H ) , 8 .  
7 8 ( s , 1 H )

25 [ 実施例 8 2 ]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
- フルオロ - 7 - [ (3 S) - 3 - (L - バリルアミノ)  
ピロリジン - 1 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

- 5 N - B o c - L - バリン 2 2 0 m g、N - メチルモルホ  
リン 1 0 6 m g を 5 m l のジクロロメタンに加え、- 2 0  
℃にして攪拌しながらクロロ蟻酸イソブチル 1 4 0  $\mu$  l を  
加えて 2 0 分攪拌した。この液を - 6 0 °C に冷却し、エチ  
ル - 7 - [ (3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル]  
10 - 1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミルアミノフェニ  
ル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1,  
8 - ナフチリジン - 3 - カルボキシレート 4 7 5 m g を 1 0 m l  
のジクロロメタンに分散して加えた。ゆっくりと室温に戻  
し、ついで 4 0 °C で 3 0 分間攪拌した。2 0 m l のクロロ  
15 ホルムと 1 0 m l の蒸留水を加えて分液、無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥後減圧下に濃縮した。泡状に固まった残渣の  
の半量を 3 m l の 1 規定塩酸 3 m l のエタノールの混液に  
加え、1 0 0 °C で 1 時間半攪拌した。減圧下に濃縮し、残  
渣に 3 m l の 1 規定塩酸を加え 1 0 0 °C で 4 0 分攪拌した。  
20 減圧下に濃縮し、残渣を 2 m l の蒸留水に溶解した。1 0  
% 水酸化ナトリウム水溶液を少量ずつ加えて p H 8 程度に  
中和し、析出物を生成させた。エタノール 2 m l を加えて  
3 0 分加熱還流し、放冷、析出物を濾取し、エタノール、  
ジイソプロピルエーテルの順に洗って 1 4 1 m g の標記化  
25 合物を得た。

性状：無色粉末

融点：162 - 167 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

0.78 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 0.80 (d,  
5  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.71 - 1.92 (m, 2H),  
1.95 - 2.10 (m, 1H), 2.88 (d,  
 $J = 6\text{ Hz}$ , 1H), 4.32 (br s, 1H),  
5.35 (s, 2H), 6.95 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  
1H), 7.35 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
10 06 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.69 (s,  
1H)

〔実施例 83〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
- フルオロ - 7 - [ (3S) - 3 - (L - バリルアミノ)  
15 ピロリジン - 1 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸モノメタンスル  
ホン酸塩 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 -  
フルオロ - 7 - [ (3S) - 3 - (L - バリルアミノ) ピ  
20 ロリジン - 1 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ -  
1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 215 mg を、24 mg  
のメタンスルホン酸とともに 4 ml のエタノールに加え、  
30 分加熱還流撹拌した。放冷し、析出物を濾取、エタノー  
ル、ジイソプロピルエーテルの順に洗って風乾し、211 mg  
25 の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：> 270℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

0.87 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 6H), 1.84-2.18 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.45 (brs, 1H), 4.36 (brs, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.96 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.32 (m, 1H), 8.06 (brs, 2H), 8.09 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.64 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 8.71 (s, 1H)

〔実施例 84〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-[(3S)-3-(L-ロイシルアミノ)ピロリジン-1-イル]-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 :

N-Boc-L-ロイシンを用いたほかは実施例 82 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：149-154℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

0.7 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 0.82 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.14-1.37 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.79-1.94 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 2H), 3.10 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 4.28 (brd,

1 H), 5.35 (s, 2 H), 6.96 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.34 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8.05 (d, J = 12 Hz, 1 H), 8.69 (s, 1 H)

5 [実施例 85]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3 - メチルアミノピペリジノ) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸:

10 3 - メチルアミノピペリジン・二塩酸塩を用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡褐色粉末

融点: 240 - 242 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

15 1.23 - 1.46 (m, 2 H), 1.62 - 1.87 (m, 2 H), 2.11 (d, J = 9 Hz, 3 H), 3.82 - 4.18 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 6.98 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 8.09 (d, J = 14 Hz, 1 H), 8.71 (s, 1 H)

20

[実施例 86]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3 - メチルアミノピペリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸:

25



3-メチルアミノピペリジン・二塩酸塩を用いたほかは  
実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：254-258℃（分解）

5  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.62 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.  
99 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.91  
(m, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.52 (d,  
J = 7 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 8 Hz,  
10 1H), 7.52 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.  
02 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.76 (s,  
1H)

[実施例87]

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7  
15 -ピペラジノ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オ  
キソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

ピペラジンを用いたほかは実施例48と同様にして標記  
化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

20 融点：174-184℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2.69 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 5.  
37 (s, 2H), 6.98 (t, J = 7 Hz, 1H),  
7.37 (t, J = 10 Hz, 1H), 8.11 (d,  
25 J = 13 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H)

## 〔実施例 88〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- (3, 5 - ジメチルピペラジノ) - 6 - フルオロ - 1,  
4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 -  
5 カルボン酸 :

ピペラジンを用いたほかは実施例 48 と同様にして標記  
化合物を得た。

性状 : 淡褐色粉末

融点 : 251 - 256 °C (分解)

10  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

0.96 (b r s, 6H), 2.57 - 2.90 (m,  
4H), 4.08 (m, 2H), 5.39 (b r s,  
2H), 6.98 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.  
41 (t,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  
15  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8.78 (s, 1H)

## 〔実施例 89〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- ピペラジノ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
キソ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

20 ピペラジンを用いたほかは実施例 60 と同様にして標記  
化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : 192 - 200 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

25 3.14 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 5.

5 8 (b r s, 2 H), 6. 4 8 (d, J = 7 H z, 1 H), 7. 0 8 (t, J = 8 H z, 1 H), 7. 5 1 (t, J = 1 0 H z, 1 H), 8. 0 2 (d, J = 1 3 H z, 1 H), 8. 7 5 (s, 1 H)

5 [実施例 9 0]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3 - メチルピペラジノ) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボン酸 2 塩酸塩 :

10 3 - メチルピペラジン 3 5 m g、トリエチルアミン 1 2 0 m g をジメチルスルホキシド 1 m l に加え、1 0 分攪拌し、1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボン酸 8 0 m g を加え、1 0 0 °C で 2 時間加熱  
15 攪拌した。放冷後、反応液にジエチルエーテルを加え、上澄みを除いた。残渣にエタノール、塩酸を加え、室温で 3 0 分攪拌した。溶液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。3 0 m g の標記化合物を得た。

20 性状 : 淡黄色粉末

融点 : 2 0 6 - 2 1 3 °C (分解)

<sup>1</sup> H N M R (d<sub>6</sub> - D M S O) δ ;

1. 2 6 (d, J = 7 H z, 3 H), 2. 8 5 - 3. 0 2 (m, 1 H), 6. 5 1 (d, J = 7 H z, 1 H),  
25 7. 0 8 (t, J = 8 H z, 1 H), 7. 5 2 (t,

$J = 10 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.04$  (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.76$  (s,  $1 \text{ H}$ )

[実施例 91]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
5 - (3, 5 - ジメチルピペラジノ) - 6 - フルオロ - 1,  
4 - ジヒドロ - 4 - オキソーキノリン - 3 - カルボン酸:  
3, 5 - ジメチルピペラジンをういたほかは実施例 60  
と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

10 融点:  $202 - 210^\circ \text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1.17 (brs,  $6 \text{ H}$ ), 2.74 (m,  $1 \text{ H}$ ),  
3.54 (m,  $2 \text{ H}$ ), 5.57 (s,  $2 \text{ H}$ ), 6.  
50 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ), 7.08 (t,  $J$   
15  $= 8 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ), 7.52 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  
 $1 \text{ H}$ ), 8.02 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ), 8.  
75 (s,  $1 \text{ H}$ )

[実施例 92]

1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)  
20 - 6 - フルオロ - 7 - ピペラジノ - 1, 4 - ジヒドロ - 4  
- オキソー - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸:

1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)  
- 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
キソー - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸  $100 \text{ mg}$   
25 をジメチルスルホキシド  $8 \text{ ml}$  に溶解し、ピペラジン  $120 \text{ mg}$

を加え、1時間30分80℃で攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、デカンテーションを2回繰り返した。残渣に少量のエタノールを加えて、10分間還流後、析出した固体を濾取しジエチルエーテルで洗い19mgの標記  
5 化合物を得た。

性状：茶褐色粉末

融点：190℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2.88 (s, 4H), 3.65 (s, 4H), 5.  
10 72 (s, 2H), 7.01 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 1H),  
7.46 (d,  $J=11\text{ Hz}$ , 1H), 8.17 (d,  
 $J=13\text{ Hz}$ , 1H), 8.71 (s, 1H)

〔実施例93〕

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)  
15 -6-フルオロ-7-ピペラジノ-1,4-ジヒドロ-4-  
オキソーキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)  
-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オ  
キシソーキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例92  
20 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：228-237℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2.81 (s, 4H), 5.91 (brs, 2H),  
25 6.30 (d,  $J=7\text{ Hz}$ , 1H), 7.10 (d,

$J = 10 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.61$  (d,  $J = 11 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.97$  (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.69$  (s,  $1 \text{ H}$ )

[実施例 94]

5 1 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 7 - ピペラジノ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸:

1 - (3 - アミノ - 4 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
10 キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたほ  
かは実施例 92 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 黄褐色粉末

融点:  $270^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

15  $2.87$  (brs,  $4 \text{ H}$ ),  $5.59$  (brs,  $2 \text{ H}$ ),  
 $7.00$  (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.55$  (d,  
 $J = 10 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.12$  (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ ,  
 $1 \text{ H}$ ),  $8.75$  (s,  $1 \text{ H}$ )

[実施例 95]

20 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 6 - フルオロ - 7 - ピペラジノ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸:

1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
25 キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたほ

かは実施例 9 2 と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄褐色粉末

融点：239℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5            1. 08 (s, 3H), 2. 68 (brs, 4H),  
             3. 48 (brs, 4H), 5. 28 (brs, 2H),  
             6. 77 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7. 09 (d,  
              $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8. 11 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ ,  
             1H), 8. 55 (s, 1H)

10    [実施例 9 6]

1 - (3 - アミノ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [(3S) - 3 - (ホルミルアミノ) ピロリジン - 1 -  
イル] - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ -  
1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

15    1 - (3 - アミノ - 2, 4 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 -  
フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフ  
チリジン - 3 - カルボン酸 210mg、蟻酸 40mg を 600mg  
の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、120℃で一  
20    時間攪拌した。8ml のジイソプロピルエーテルを加えて攪  
拌後静置し、上澄をデカンテーションで除いた。ついで 2ml  
のエタノールを加えて 20 分間加熱還流した後放冷し、析  
出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に  
洗って、180mg の標記化合物を得た。

25    性状：淡褐色粉末

融点 : 214 - 216 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.83 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 5.36 (s, 1H), 6.96  
5 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  
1H), 7.96 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
07 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8.38 (m,  
1H), 8.70 (s, 1H)

[参考例 6]

10 エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2,  
4-ジフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキ  
ソキノリン-3-カルボキシレート ;

エチル 3-クロロ-2, 4, 5-トリフルオロベンゾ  
イルアセテート 5 g をオルトギ酸エチル 3.9 g、無水酢  
15 酸 5.5 g に加え、3 時間加熱還流した。放冷後、減圧濃  
縮し、残渣にクロロホルム 20 ml 加え、氷冷下、2, 4  
-ジフルオロアニリン 2.3 ml を滴下し、滴下終了後、  
室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にヘキ  
サンを加え、固体を濾取し、エチル 2-(3-クロロ-  
20 2, 4, 5, 6-テトラフルオロベンゾイル)-3-(2,  
4-ジフルオロアミノ) アクリレートを得た。このエチル  
2-(3-クロロ-2, 4, 5, 6-テトラフルオロベン  
ゾイル)-3-(2, 4-ジフルオロアミノ) アクリレ  
ート 6.3 g に炭酸カリウム 2.5 g、N, N-ジメチルホ  
25 ルムアミド 20 ml を加え、90 °C で 1 時間加熱攪拌した。



放冷後、氷水に反応液を注ぎ析出物を濾取し、水で洗浄した。析出物をクロロホルムに溶解させ、水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテル  
5 で洗い、5.1 g の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：211 - 212 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1.40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4.40 (q,  
10  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.02 - 7.12 (m, 2H),  
7.44 (m, 1H), 8.31 - 8.37 (m,  
1H), 8.33 (s, 1H)

[参考例 7]

エチル 5, 6, 7, 8 - テトラフルオロ - 1 - (2,  
15 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキ  
ソキノリン - 3 - カルボキシレート :

エチル 2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロベンゾイ  
ルアセテートを用いたほかは参考例 6 と同様にして標記化  
合物を得た。

20 性状：無色粉末

融点：172 - 173 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1.38 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4.37 (q,  
 $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.08 (m, 2H), 7.  
25 50 (m, 1H), 8.18 (s, 1H)

## 〔参考例 8〕

N-エトキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン メタンスルホン酸塩:

濃硫酸 500 ml に 2, 4-ジフルオロ安息香酸 151 g  
5 を加え氷冷攪拌しながら硝酸カリウムの粉末 114 g を 30  
分かけて少量ずつ加えた。そのまま 1 時間攪拌を続けると  
シャーベット状に析出物を生じた。これを 1.5 l の氷水  
に加えて 30 分間攪拌した後析出物を濾取、1 l の蒸留水  
で洗った後、風乾ついで五酸化りん上で減圧下に乾燥し 164.  
10 5 g の 2, 4-ジフルオロ-5-ニトロ安息香酸を無色結  
晶として得た。

2, 4-ジフルオロ-5-ニトロ安息香酸 6.1 g を 20 ml  
のジクロロメタンに加え、オギザリルクロリド 3 ml、N,  
N-ジメチルホルムアミド 4 滴を加えて、2 時間攪拌した  
15 のち溶媒および過剰の試薬を減圧下留去した。残渣を 6 ml  
のジクロロメタンに溶かし、ソジウムアジド 2.1 g を 5 ml  
の N, N-ジメチルホルムアミドに加えて氷冷下攪拌して  
いる中に滴下した。そのまま 10 分間、ついで室温に戻し  
て 5 分間攪拌したのち、45 ml のエチルエーテル、15 ml  
20 の n-ヘキサン、100 ml の蒸留水を加えて振とう後分  
液した。有機層を 100 ml の蒸留水で洗ったのち、無水  
硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣の 3 分  
の 2 を分け取ってエタノール 6 ml を加え 80℃ の湯浴中  
で 2 時間加熱して、粗製の N-エトキシカルボニル-2,  
25 4-ジフルオロ-5-ニトロアニリンのエタノール溶液を

得た。

上記溶液に 14 ml のエタノールを追加し、2.0 g のメタンスルホン酸、0.2 g の 10% パラジウム炭素を加えて一晩（15 時間）室温で水素添加した。析出物があったので 20 ml のメタノールを加えてとかし触媒を濾別した。濾液を減圧下に濃縮し析出した鱗片状晶を濾取、エタノールとジイソプロピルエーテルの混液で洗って 4.0 g の微赤色結晶として標記化合物を得た。

〔参考例 9〕

10 N-ベンジルオキシカルボニル-2,4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン:

2,4-ジフルオロ-5-ニトロ安息香酸 20.3 g を 60 ml のジクロロメタンに加え、オギザリルクロリド 10 ml、N,N-ジメチルホルムアミド 15 滴を加えて、一晩攪拌したのち溶媒および過剰の試薬を減圧下留去した。残渣を 15 30 ml のジクロロメタンに溶かし 15 ml の N,N-ジメチルホルムアミドに加えて氷冷下攪拌している中に、ソジウムアジド 7.5 g を少量ずつ加えた。そのまま 10 分間、ついで室温に戻して 10 分間攪拌したのち、100 ml のエチルエーテル、50 ml の n-ヘキサン、400 ml の蒸留水を加えて振とう後分液した。有機層を 400 ml の蒸留水で 2 回洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。ベンジルアルコール 12.0 g を加え、減圧下に濃縮し 150 ml のトルエンを加えて 40℃ の湯浴中で 2 時間加熱、60℃ の湯浴中で 25 時間加熱、

100℃の湯浴中で1時間加熱したのち減圧下に濃縮し、ゆっくりと固形化する残渣として粗製のN-ベンジルオキシカルボニル-2,4-ジフルオロ-5-ニトロアニリン得た。

- 5 鉄粉84gを300mlの蒸留水、200mlのエタノールの混液に加え、80℃で攪拌している中に7mlの濃塩酸を少量ずつ加えたのち5分間攪拌した。ついで上記のN-ベンジルオキシカルボニル-2,4-ジフルオロ-5-ニトロアニリンの全量を100mlのエタノールに溶かし  
10 ておだやかに還流する程度に少量ずつ加えたのち、80℃15分間攪拌した。500mlのベンゼンを加え5分間攪拌した。鉄粉を濾別し、エタノールで洗ったのち200mlの蒸留水を加え、振とう分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、短いシリカゲル粉末の層を通して減圧  
15 下に濃縮した。析出した無色の鱗片状晶をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し、標記化合物を18.2g得た。

〔実施例97〕

- エチル 8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(2,4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:  
20

- エチル 8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート2.5gを硫酸15mlに加え、氷冷下、硝酸カリウム950mgを少しずつ加え、  
25 室温で一晩攪拌した。氷水に反応液を注ぎ、室温で一晩攪

拌した。析出物を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。2.4 g の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：209 - 210 °C

5  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ;

1.40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.40 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.43 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.30 (s, 1H), 8.36 (m, 2H)

[実施例 98]

10 エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート :  
エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒド  
15 ロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 2 g、10 %パラジウム炭素 200 mg をジクロロエタン 20 ml、  
ぎ酸 10 ml に加え、水素気流下、室温で 3 時間攪拌し、  
無水酢酸を加えさらに一晩攪拌した。メンブランフィルター  
20 テルを加え、固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄し、1.9 g の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：223 - 229 °C

$^1\text{H NMR}$  (d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  ;

25 1.27 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.23 (q,

$J = 7 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $7.76$  (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.23$  (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.33$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $8.47 - 8.60$  (m,  $1 \text{ H}$ ),  $8.51$  (s,  $1 \text{ H}$ )

5   〔実施例 99〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

エチル 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (2, 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミルアミノフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート  
1.8 g を塩酸 5 ml、酢酸 20 ml に加え、3 時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。1.4 g の  
15 標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 :  $225 - 226.5^\circ \text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

7.09 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ), 7.43 (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ), 8.40 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ), 8.69 (s,  $1 \text{ H}$ )  
20

〔実施例 100〕

エチル 5 - ベンジルオキシ - 1 - (3 - エトキシカルボニルアミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3  
25

ーカルボキシレート：

- エチル 2-ベンジルオキシ-3, 4, 6-トリフルオ  
ロベンゾイルアセテート 1.35 g をオルトギ酸エチル 860 mg、  
無水酢酸 1.2 g に加え 4 時間加熱撹拌した。放冷後、反  
5 応液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム 20 ml を加え、  
氷冷下、参考例 8 の N-エトキシカルボニル-2, 4-ジ  
フルオロ-m-フェニレンジアミン メタンスルホン酸塩  
1.2 g、トリエチルアミン 0.51 ml のメタノール 20 ml  
溶液を滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間撹拌した。反  
10 応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸カリウム 630 mg、N,  
N-ジメチルホルムアミド 5 ml を加え、90℃で 1 時間  
加熱撹拌した。放冷後、反応液を氷水に加え、析出した固  
体を濾取し、この固体をクロロホルムに溶かし、有機層を  
分取した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。  
15 残渣にエタノール、ジエチルエーテルを加え固体を濾取し、  
ジエチルエーテルで洗浄した。1.2 g の標記化合物を得  
た。

性状：黄色粉末

融点：130-134℃

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ；

1.33 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.38 (t,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.26 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  
2H), 4.38 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 5.  
32 (s, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.97  
25 (d,  $J = 3\text{ Hz}$ , 1H), 7.19 (dd,  $J =$

9 Hz, 10 Hz, 1 H), 7.26-7.42 (m, 3 H), 7.64 (m, 2 H), 8.25 (s, 1 H), 8.38 (t, J = 8 Hz, 1 H)

[実施例 101]

5 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 5-ベンジルオキシ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 500 mg を 48% 臭化水素酸 5 ml、酢酸 5 ml に加え、一晚加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。130 mg の標記化合物を得た。

15 性状: 淡黄色粉末

融点: > 270 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

6.64 (dd, J = 6 Hz, 12 Hz, 1 H), 6.99 (dd, 8 Hz, 9 Hz, 1 H), 7.49 (dd, 10 Hz, 11 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H)

[実施例 102]

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-5-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-



カルボキシレート：

エチル 2-メチル-3, 4, 6-トリフルオロベンゾ  
イルアセテート 2.6 g をオルトギ酸エチル 2.2 mg、  
無水酢酸 3.1 g に加え 2 時間加熱攪拌した。放冷後、反  
5 応液を減圧濃縮した。残渣にクロロホルム 20 ml 加え、  
氷冷下、参考例 9 の N-ベンジルオキシカルボニル-2,  
4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン 2.78 g のク  
ロロホルム 10 ml 溶液を滴下した。滴下終了後、室温で  
1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に炭酸カリウ  
10 ム 1.65 g、N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml を  
加え、90℃で 1 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液を氷  
水に加え、析出した固体を濾取した。この固体をクロロホ  
ルムに溶かし、有機層を分取し、硫酸マグネシウムで乾燥  
後、溶媒を留去した。残渣にエタノール、ジエチルエーテ  
15 ルを加え固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、2.  
4 g の標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：202-204℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ；

20 1.38 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 2.92 (d,  
 $J = 3\text{ Hz}$ , 3H), 4.38 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  
2H), 5.21 (s, 2H), 6.50 (t,  $J$   
 $= 9\text{ Hz}$ , 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.  
19 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 7.39 (br s,  
25 5H), 8.27 (s, 1H), 8.38 (t,  $J$

= 8 H z , 1 H )

〔実施例 103〕

1 - ( 3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 6 ,  
7 - ジフルオロ - 5 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
5 キソキノリン - 3 - カルボン酸 :

エチル 1 - [ 3 - ( ベンジルオキシカルボニルアミノ  
- 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) ] - 6 , 7 - ジフルオロ  
- 5 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキシキノリン -  
3 - カルボキシレート 2 g を塩酸 10 m l 、酢酸 20 m l  
10 に加え、3 時間加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣  
にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで  
洗浄した。940 m g の標記化合物を得た。

性状 : 無色粉末

融点 : > 270 °C

15 <sup>1</sup>H NMR ( d<sub>6</sub> - DMSO ) δ ;

2.86 ( b r s , 3 H ) , 7.07 ( t , J = 8 H z ,  
1 H ) , 7.20 ( m , 1 H ) , 7.52 ( t , J  
= 11 H z , 1 H ) , 8.81 ( s , 1 H )

〔実施例 104〕

20 エチル 5 , 6 , 7 , 8 - テトラフルオロ - 1 - ( 2 ,  
4 - ジフルオロ - 5 - ニトロフェニル ) - 1 , 4 - ジヒド  
ロ - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボキシレート :

エチル 5 , 6 , 7 , 8 - テトラフルオロ - 1 - ( 2 ,  
4 - ジフルオロフェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキ  
25 ソキノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例

9 7 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：235 - 238 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5        1. 26 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4. 23 (q,  
          $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 8. 15 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  
         1H), 8. 54 (s, 1H), 8. 95 (t,  $J$   
         = 8 Hz, 1H)

[実施例 105]

10        エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-(2,  
         4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-1, 4-  
         ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:  
         エチル 5, 6, 7, 8-テトラフルオロ-1-(2,  
         4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒド  
15        ロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いた  
         ほかは実施例 98 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：179 - 182 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

20        1. 25 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4. 22 (q,  
          $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7. 78 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  
         1H), 8. 34 (s, 1H), 8. 44 (s, 1H),  
         8. 55 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H)

[実施例 106]

25        エチル 5-ベンジルアミノ-6, 7, 8-トリフルオ

ロ - 1 - ( 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミルアミノフェニル ) - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート :

エチル 5 , 6 , 7 , 8 - テトラフルオロ - 1 - ( 2 ,  
5 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミルアミノフェニル ) - 1 , 4  
- ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート  
8 0 0 m g 、ベンジルアミン 0 . 2 1 m l 、無水炭酸カリ  
ウム 2 4 0 m g をトルエン 3 0 m l に加え、一晚加熱還流  
した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にクロロホルムを加え、  
10 水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、  
残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチル  
エーテルで洗浄した。6 0 0 m g の標記化合物を得た。

性状 : 黄色粉末

融点 : 1 5 1 - 1 5 6 °C

15  $^1\text{H NMR}$  (  $d_6$  -  $\text{DMSO}$  )  $\delta$  ;

1 . 2 4 ( t ,  $J = 7 \text{ Hz}$  , 3 H ) , 4 . 1 9 ( q ,  
 $J = 7 \text{ Hz}$  , 2 H ) , 4 . 6 6 ( m , 2 H ) , 7 .  
2 9 ( m , 2 H ) , 7 . 3 6 ( s , 3 H ) , 7 . 7 3  
( t ,  $J = 1 1 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 3 3 ( s , 2 H ) ,  
20 8 . 5 0 ( t ,  $J = 8 \text{ Hz}$  , 1 H )

[ 実施例 1 0 7 ]

エチル 5 - アミノ - 6 , 7 , 8 - トリフルオロ - 1 -  
( 2 , 4 - ジフルオロ - 5 - ホルミルアミノフェニル ) -  
1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシ  
25 レート :

エチル 5-ベンジルアミノ-6, 7, 8-トリフルオ  
ロ-1-(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェ  
ニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カル  
ボキシレート 600 mg、10%パラジウム炭素 100 mg  
5 をエタノール 20 ml、酢酸 10 ml に加え、水素気流下、  
室温で2日間攪拌した。メンブランフィルターで触媒を濾  
去し、濾液を減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加  
え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。420 mg  
の標記化合物を得た。

10 性状：黄色粉末

融点：> 230 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 25 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 20 (q,  
 $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 7. 73 (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ ,  
15 1H), 7. 88 (br s, 2H), 8. 30 (s,  
1H), 8. 34 (s, 1H), 8. 49 (t,  $J$   
= 8 Hz, 1H)

[実施例 108]

5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフ  
20 エニル)-6, 7, 8-トリフルオロ-1, 4-ジヒドロ  
-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 5-アミノ-6, 7, 8-トリフルオロ-1-  
(2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルアミノフェニル)-  
1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシ  
25 レートを用いたほかは実施例 99 と同様にして標記化合物

を得た。

性状：黄色粉末

融点：> 270℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5            7.14 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.42 (t,  
              $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.50 (s, 1H)

[実施例109]

エチル 1 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ -  
4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - クロロ - 1, 4 - ジ  
10 ヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボ  
キシレート :

エチル 2, 6 - ジクロロニコチノイルアセテート 11.  
8 g をオルトギ酸エチル 8.8 ml、無水酢酸 13 ml に  
加え、2 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した。この  
15 化合物 3.2 g にトルエン 20 ml を加え、参考例 9 の N  
- ベンジルオキシカルボニル - 2, 4 - ジフルオロ - m -  
フェニレンジアミン 3.1 g のトルエン 10 ml、エタノー  
ル 10 ml 溶液を滴下し、滴下終了後、室温で一晩攪拌し  
た。反応液を減圧濃縮し、エチル 2 - (2, 6 - ジクロ  
20 ロニコチノイル) - 3 - (3 - ベンジルオキシカルボニル  
アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニルアミノ) アクリレー  
トを得た。その全量を N, N - ジメチルホルムアミド 10 ml  
に溶解させ、炭酸カリウム 1.39 g を加え、室温で一晩  
攪拌した。反応液を氷水中に注入し固体を濾取し、エタノー  
25 ル、ジエチルエーテルの順に洗い、3.4 g の標記化合物

を得た。

性状：無色粉末

融点：242 - 243 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

5            1. 41 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 41 (q,  
               $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 5. 22 (s, 2H), 7.  
              01 (brs, 1H), 7. 13 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  
              1H), 7. 37 (s, 2H), 7. 40 (s, 3H),  
              7. 50 (m, 1H), 8. 35 (m, 1H), 8.  
10            54 (s, 1H), 8. 72 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H)

[実施例 110]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- クロロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフ  
チリジン - 3 - カルボン酸 :

15        エチル 1 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ -  
              4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - クロロ - 1, 4 - ジ  
              ヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボ  
              キシレート 1. 0 g に 12 規定塩酸 4 ml、酢酸 8 ml を  
              加え、3 時間加熱還流し、室温で一晩攪拌した。反応液中  
20        に析出した固体を濾取して、エタノール、クロロホルム、  
              ジエチルエーテルの順に洗い、550 mg の標記化合物を  
              得た。

性状：無色粉末

融点：> 270 °C

25         $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

7. 07 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 44 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 80 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 78 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 96 (s, 1H)

5 [実施例 111]

7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1. 5 g を濃硫酸 10 ml に加え、硝酸カリウム 1. 4 g を少しづつ加え、80℃で2時間加熱撹拌した。放冷後、氷水に注ぎ一晩撹拌した。析出した固体を濾取し、水、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。1. 1 g の標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点:  $> 270^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

7. 89 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 09 - 8. 17 (m, 1H), 8. 59 - 8. 66 (m, 1H), 8. 80 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 9. 08 (s, 1H)

[実施例 112]

メチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキ



ソー 1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート:

メタノール 25 ml に塩化チオニル 1 g を滴下し、この  
溶液に 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオロ-  
3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-  
5 1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸 1.1 g を加え、  
一晚加熱還流した。放冷後、減圧濃縮し、残渣にジエチル  
エーテルを加え、固体を濾取した。1.4 g の標記化合物  
を得た。

性状: 黄色粉末

10 融点: 207-212 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

3.78 (s, 3H), 7.87 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  
1H), 8.10-8.17 (m, 1H), 8.54  
- 8.62 (m, 2H), 8.78 (s, 1H)

15 [実施例 113]

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロ  
ロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1',  
8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

メチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(4-フルオ  
20 ロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキ  
ソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 600 mg  
をメタノール 30 ml、酢酸 10 ml、ジクロロエタン 30 ml  
に溶解し、10%パラジウム炭素 100 mg を加えた。水  
素雰囲気下、室温で一晚攪拌した。メンブランフィルター  
25 で触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸 4 ml、

塩酸 1 m l を加え、1 0 0 °C で一晩加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。1 6 0 m g の標記化合物を得た。

5 性状：淡黄色粉末

融点：> 2 7 0 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

6. 7 4 - 6. 8 3 (m, 1 H), 6. 9 6 (dd,  $J = 3 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 7. 2 3 (dd,  $J = 9 \text{ Hz}, 11 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ), 8. 7 6 (d,  $J = 8 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$ ) 8. 7 9 (s, 1 H)

〔実施例 1 1 4〕

エチル 7-クロロ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート ;

1. 2 5 g の 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチノイル酢酸 エチルエステルから常法によって作成した 3-エトキシ-2-(2', 6'-ジクロロ-5'-フルオロニコチノイル) アクリル酸エチルエステルを溶かしたメタノール溶液 1 0 m l に、参考例 8 の N-エトキシカルボニル-2, 4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン・メタンスルホン酸塩 1. 3 0 g を、5 0 0 m g のトリエチルアミンとともに加えた。この溶液を減圧下に濃縮した。これに、5 0 m l のクロロホルム 5 0 m l の蒸留水を加えて振とう

後分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。残渣に2.1gの無水炭酸カリウムと4mlのN,N-ジメチルホルムアミドを加えて90℃で15分  
5 攪拌した。放冷し、50mlのクロロホルムと300mlの蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、300mlの蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮した。析出物をエタノールに分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、647mgの標記化合物を得た。

10 性状：淡褐色粉末

融点：209-212℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.24 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 1.28 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.13 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 4.24 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.70 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.03 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.54 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.76 (s, 1H)

[実施例 115]

20 7-クロロ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 :

エチル 7-クロロ-1-(3-エトキシカルボニルア  
25 ミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4

ーオキソー 1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 200 mg を 1.5 ml の 3 規定塩酸と 1 ml の酢酸の混液に加えて、3 時間 40 分攪拌加熱還流した。放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 149 mg の標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：233-235℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

10        1.24 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.13 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.71 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.08 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.77 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 9.06 (s, 1H), 9.65 (s, 1H)

15    [実施例 116]

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-4-オキソー 1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸の別途合成：

エチル 7-クロロ-1-(3-エトキシカルボニルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-4-オキソー 1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート 200 mg を 2 ml の 6 規定塩酸と 2 ml の酢酸の混液に加えて、4 日間攪拌加熱還流した。放冷し、析出物を濾取し、濾液を減圧下に濃縮し、残渣に 6 ml の 6 規定塩酸を加えて、18 時間攪拌加熱還流した。減圧下

に濃縮し、1 ml のエタノールを加えて放置して生じた析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 29 mg の淡黄色粉末として標記化合物を得た。

〔実施例 117〕

5      7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

10      1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 3.7 g と 3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 2.18 g とトリエチルアミン 6.06 g をアセトニトリル 200 ml に加えた。80℃ で 15 時間攪拌した。冷後生じた固体をろ取した。エタノール、イソプロピルエーテルで洗浄して、3.7 g の標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : 168.5 - 170.5℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

20      3.60 - 4.60 (m, 5H), 5.35 (br s, 2H), 6.95 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.03 (d,  $J = 11.5\text{ Hz}$ , 1H), 8.68 (s, 1H)

〔実施例 118〕

25      1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6

－フルオロ－7－（3－ヒドロキシアゼチジン－1－イル）  
－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－1，8－ナフチリジン  
－3－カルボン酸：

1－（3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル）－7  
5－クロロ－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ  
－1，8－ナフチリジン－3－カルボン酸と3－ヒドロキ  
シアゼチジン塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実  
施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

10 融点：> 253℃（分解）

$^1\text{H NMR}$ （ $d_6$ －DMSO） $\delta$ ；

3.60－4.65（m，5H），5.35（b r s，  
2H），5.82（b r s，1H），6.95（t，  
J = 8 Hz，1H），7.35（t，J = 10 Hz，  
15 1H），8.03（d，J = 11.5 Hz，1H），  
8.68（s，1H）

〔実施例119〕

1－（3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル）－6  
－フルオロ－7－（3－メチルアミノアゼチジン－1－イ  
20 ル）－1，4－ジヒドロ－4－オキソ－1，8－ナフチリ  
ジン－3－カルボン酸：

1－（3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル）－7  
－クロロ－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキソ  
－1，8－ナフチリジン－3－カルボン酸と3－メチルア  
25 ミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、

実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：135.5 - 140.5 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5            2.53 (s, 3H), 3.80 - 4.90 (m, 5H), 5.38 (brs, 2H), 6.97 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.11 (d,  $J = 10.7\text{ Hz}$ , 1H), 8.70 (s, 1H)

10    [実施例 120]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3 - エチルアミノアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 ;

15       1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸と 3 - エチルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

20    性状：無色粉末

融点：122.5 - 124 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

0.98 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H) 2.45 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 3.20 - 4.80 (m, 5H),  
25       5.34 (brs, 2H), 6.94 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ ,

1 H), 7.35 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.01 (d,  $J = 10.7 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.67 (s, 1 H)

〔実施例 121〕

5 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3 - ジメチルアミノアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 塩酸塩:

10 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸と 3 - ジメチルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例 117 と同様にして標記化合物のフリー体を得た。この固体 110 mg をクロロホルム 5 ml に溶解し、  
15 4 規定塩酸 / 1, 4 - ジオキササン 2 ml を加えた。溶媒を留去して、残渣にエタノール 2 ml を加えた。生じた固体をろ取して標記化合物を 60 mg 得た。

性状: 淡黄色粉末

融点:  $> 242^\circ\text{C}$  (分解)

20  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$ ;

2.72 (s, 6 H), 3.90 - 4.80 (m, 5 H), 5.20 - 6.70 (br, 2 H), 7.18 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.45 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.13 (d,  $J = 11.1 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.73 (s, 1 H)

25



## 〔実施例 1 2 2〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
- フルオロ - 7 - (トランス - 2 - メチル - 3 - アミノア  
ゼチジン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ -  
5 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸とトランス - 2  
- メチル - 3 - アミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルア  
10 ミンを用いた他は、実施例 1 1 7 と同様にして標記化合物  
を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : > 2 3 7 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ :

15 0. 9 0 - 1. 3 5 (m, 3 H), 3. 2 0 - 3.  
5 5 (m, 2 H), 3. 8 0 - 4. 6 0 (m, 2 H),  
5. 3 7 (b r s, 2 H), 6. 8 5 - 7. 0 5 (m,  
1 H), 7. 2 5 - 7. 5 0 (m, 1 H), 8. 0 9  
(d, J = 9 H z, 1 H), 8. 7 2 (s, 1 H)

## 20 〔実施例 1 2 3〕

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 -  
アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ -  
1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン -  
3 - カルボン酸 p - トルエンスルホン酸塩 :

25 化合物 1 1 7 を用いたほかは実施例 5 2 と同様にして、

標記化合物を得た。

性状：淡赤色粉末

融点：179 - 184 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5            2. 28 (s, 3H), 3. 50 - 4. 80 (m,  
5 H), 6. 96 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.  
11 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 37 (t,  $J$   
= 10 Hz, 1H), 7. 48 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  
1H), 8. 12 (d,  $J = 11. 1 \text{ Hz}$ , 1H),  
10           8. 30 (brs, 3H), 8. 74 (s, 1H)

[実施例 124]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 -  
アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ -  
1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン -  
15   3 - カルボン酸    メタンスルホン酸塩 :

化合物 117 とメタンスルホン酸を用いたほかは実施例  
52 と同様にして、標記化合物を得た。性状：淡赤色粉末  
融点：> 214 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

20           2. 34 (s, 3H), 3. 80 - 4. 80 (m,  
5 H), 6. 96 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.  
37 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 14 (d,  
 $J = 11. 2 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 31 (brs, 3H),  
8. 74 (s, 1H)

25   [実施例 125]

7 - (3 - アミノ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル)  
- 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
- フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナ  
フチリジン - 3 - カルボン酸 :

- 5     1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸と 3 - アミノ -  
3 - メチルアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用い  
たほかは、実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

- 10    性状 : 無色粉末

融点 : 244 - 246 . 5 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

- 1 . 42 (s, 3H), 3 . 20 - 4 . 55 (m,  
4H), 5 . 37 (br s, 2H), 6 . 95 (t,  
15     J = 8 Hz, 1H), 7 . 36 (t, J = 10 Hz,  
1H), 8 . 07 (d, J = 11 . 1 Hz, 1H),  
8 . 71 (s, 1H)

〔実施例 126〕

- 7 - (3 - L - アラニルアミノアゼチジン - 1 - イル)  
20    - 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
- フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナ  
フチリジン - 3 - カルボン酸 :

- 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
25    - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸と 3 - L - アラ

ニルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いたほかは、実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：208.5 - 214℃

5  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.28 (d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H), 3.55  
- 3.75 (m, 1H), 3.70 - 4.80 (m,  
5H), 5.38 (brs, 2H), 6.97 (t,  
 $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  
10 1H), 8.07 (d,  $J = 11.1 \text{ Hz}$ , 1H),  
8.70 (s, 1H), 9.07 (brs, 1H)

[実施例 127]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
- フルオロ - 7 - (3 - L - バリルアミノアゼチジン - 1  
15 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフ  
チリジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸と 3 - L - バリ  
20 ルアミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた  
他は、実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：262.5 - 264.5℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

25 0.78 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 0.85 (d,

$J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 1.70–1.95 (m, 1H),  
2.91 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 1H), 3.70  
– 4.80 (m, 5H), 5.35 (brs, 2H),  
6.95 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  
5  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 11.$   
1 Hz, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.  
69 (s, 1H)

〔実施例 128〕

1 – (3 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 6  
10 – フルオロ – 7 – (3 – メチルアミノピロリジン – 1 – イ  
ル) – 4 – オキソ – 1, 4 – ジヒドロ – 1, 8 – ナフチリ  
ジン – 3 – カルボン酸:

3 – メチルアミノピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実  
施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

15 性状: 無色粉末

融点: 273 – 276 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  – DMSO)  $\delta$ ;

1.79 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.  
24 (s, 3H), 5.35 (brs, 2H), 6.  
20 96 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J$   
= 10 Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ ,  
1H), 8.68 (s, 1H)

〔実施例 129〕

1 – (3 – アミノ – 4, 6 – ジフルオロフェニル) – 6  
25 – フルオロ – 7 – [(3S) – 3 – (メチルアミノ) ピロ

リジン-1-イル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

(3S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

5 性状: 淡褐色粉末

融点: 246-248°C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

1.79 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 5.35 (brs, 2H), 6.97 (t, J=8Hz, 1H), 7.36 (t, J=10Hz, 1H), 8.02 (d, J=13Hz, 1H), 8.68 (s, 1H)

[実施例130]

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6-フルオロ-7-[(3S)-3-(エチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

(3S)-3-(エチルアミノ)ピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例48と同様にして標記化合物を得た。

20 性状: 淡褐色粉末

融点: 248-251°C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

0.98 (t, J=7Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 5.35 (brs, 2H), 6.96 (t, J=8Hz, 1H), 7.

3.6 (t,  $J = 1.1 \text{ Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J = 1.2 \text{ Hz}$ , 1H), 8.67 (s, 1H)

〔実施例 131〕

1 - (3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル) - 7  
5 - (3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル) - 6  
- フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナ  
フチリジン-3-カルボン酸:

3-アミノ-3-メチルピロリジン二塩酸塩を用いたほ  
かは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

10 性状: 無色粉末

融点: 223 - 225 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1.20 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 3H), 1.60 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 5.35 (brs, 2H),  
15 6.96 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 7.99 (d,  $J = 1.3 \text{ Hz}$ , 1H), 8.63 (s, 1H)

〔実施例 132〕

1 - (3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル) - 7  
20 - (3-アミノメチルピロリジン-1-イル) - 6-フル  
オロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリ  
ジン-3-カルボン酸:

3-アミノメチルピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実  
施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

25 性状: 無色粉末

融点：205 - 210℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.42 - 1.98 (m, 2H), 2.60 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 5.34 (s, 2H), 6.96 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.66 (s, 1H)

[実施例 133]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
10 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ -  
4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン -  
3 - カルボン酸 :

4 - アミノピペリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 48  
と同様にして標記化合物を得た。

15 性状：無色粉末

融点：212 - 215℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.28 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 5.39 (s, 2H), 6.97 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.06 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.67 (s, 1H)

[実施例 134]

25 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7



— (シス—3—アミノ—4—メトキシピロリジン—1—イル)—6—フルオロ—1, 4—ジヒドロ—4—オキソ—1, 8—ナフチリジン—3—カルボン酸 :

シス—3—アミノ—4—メトキシピロリジンを用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 :  $> 164^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.13 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 5.38 (brs, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 8.10 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.71 (s, 1H)

[実施例 135]

1—(3—アミノ—4, 6—ジフルオロフェニル)—6—フルオロ—7—[3—(2—ヒドロキシエチルアミノ)ピロリジン]—1, 4—ジヒドロ—4—オキソ—1, 8—ナフチリジン—3—カルボン酸 :

3—(2—ヒドロキシエチルアミノ)ピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 48 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 :  $> 235^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.65—2.13 (m, 2H), 2.52—2.70 (m, 2H), 3.42—3.58 (m, 2H),

4. 55 - 4. 73 (m, 1H), 5. 36 (br s, 2H), 6. 97 (t, J = 8 Hz, 1H), 7. 36 (t, J = 11 Hz, 1H), 8. 04 (d, J = 13 Hz, 1H), 8. 69 (s, 1H)

5 [実施例 136]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (7 - アミノ - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン - 5 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 塩酸塩:

10 7 - tert - ブチルオキシカルボニルアミノ - 5 - アザスピロ [2. 4] ヘプタン B 体 173 mg、トリエチルアミン 164 mg をジメチルスルホキシド 2 ml に加え、80℃で加熱攪拌しながら 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カ  
15 ルボン酸 200 mg を加え、そのまま一晩攪拌した。放冷後、反応液にジエチルエーテルを加え、ジエチルエーテル層を減圧濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣に  
20 ジエチルエーテルを加え、固体を濾取した。この固体にクロロホルム 30 ml、4 規定塩酸 - ジオキササン 5 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。120 mg の標記化合物を得た。

25 性状: 黄色粉末

融点：> 222℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

0.78 (m, 4H), 3.26-4.44 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 7.41 (m, 1H),  
5 8.12 (d,  $J=13\text{ Hz}$ , 1H), 8.35 (brs, 3H), 8.73 (s, 1H)

〔実施例 137〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-6-フルオ  
ロ-1-(2,4-ジフルオロ-5-メチルアミノフェニ  
10 ル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリ  
ジン-3-カルボン酸:

7-クロロ-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロ  
-5-メチルアミノフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-  
オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸と3-ア  
15ミノアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、  
実施例 117と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：> 231℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

20 2.69 (d,  $J=4.3\text{ Hz}$ , 3H), 3.80  
-4.80 (m, 5H), 5.83 (brs, 1H),  
6.96 (t,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  
 $J=11\text{ Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J=12\text{ Hz}$ ,  
1H), 8.20-8.60 (br, 2H), 8.  
25 7.6 (s, 1H)

## 〔実施例 138〕

7 - [ (3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] -  
1 - (3 - エトキシカルボニルアミノ - 4, 6 - ジフルオ  
ロフェニル) - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒ  
5 ドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - エトキシカルボニルアミノ - 4, 6 - ジフル  
オロフェニル) - 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ  
- 1, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボ  
ン酸 68 mg、(3S) - 3 - アミノピロリジン 70 mg  
10 を 350  $\mu$ l の N, N - ジメチルホルムアミドに加え、80  
℃で 20 分間攪拌した。ついで 0.5 ml のエタノールを  
加えて放冷し析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピル  
エーテルの順に洗って、73 mg の標記化合物を得た。

性状 : 無色粉末

15 融点 : > 280 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO)  $\delta$  ;

1.23 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.34 (m,  
1H), 1.53 - 1.95 (m, 3H), 2.42  
(m), 2.74 (m), 4.12 (q, J = 7 Hz,  
2H), 7.63 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.  
20 95 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.99 (d, J  
= 7 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H)

## 〔実施例 139〕

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 -  
25 アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒド

ロー 4 - オキソー 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 :

3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 61 mg、N - メチルピ  
ロリジン 119 mg のアセトニトリル 3 ml 溶液を 80℃  
で攪拌している中に 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオ  
5 ロフェニル) - 7 - クロロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキ  
ソー 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸 100 mg を  
加え、80℃で 2 時間 50 分間攪拌した。反応液を放冷後、  
ジエチルエーテルでデカンテーションを行い、少量のエタ  
ノールを加えて固体を分散させ濾取した。固体をエタノ  
10 ル、ジエチルエーテルの順に洗い、63 mg の標記化合物  
を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : > 240℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

15 3.50 - 4.48 (br, 5H), 5.35 (brs, 2H), 6.73 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 6.96 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7.35 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.32 (d,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.69 (s, 1H)

20 [実施例 140]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 1,  
4 - ジヒドロ - 4 - オキソー 1, 8 - ナフチリジン - 3 -  
カルボン酸 :

25 (3S) - 3 - アミノピロリジンを用いたほかは実施例 139

と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡赤褐色粉末

融点： $> 261^{\circ}\text{C}$ （分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5            1. 53 - 1. 84 (m, 1H), 1. 84 - 2.  
             15 (m, 1H), 5. 33 (b r s, 2H), 6.  
             82 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 6. 97 (t,  
              $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7. 35 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  
             1H), 8. 28 (d,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
10            65 (s, 1H)

〔実施例 141〕

1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)  
- 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオ  
ロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジ  
15            ン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)  
- 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたほ  
かは実施例 139 と同様にして標記化合物を得た。

20            性状：淡黄色粉末

融点： $200 - 203^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3. 70 - 4. 48 (b r, 3H), 5. 69 (b r s,  
2H), 6. 96 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.  
25            46 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8. 04 (d,

$J = 12 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.62$  (s,  $1 \text{ H}$ )

[実施例 142]

1 - (3 - アミノ - 6 - メチル - 4 - フルオロフェニル)  
- 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 6 - フルオ  
5 ロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジ  
ン - 3 - カルボン酸:

1 - (3 - アミノ - 6 - メチル - 4 - フルオロフェニル)  
- 7 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
キソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸を用いたほ  
10 かは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点:  $> 238^\circ\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$ ;

15  $1.82$  (s,  $3 \text{ H}$ ),  $2.94 - 4.28$  (br,  $5 \text{ H}$ ),  $5.27$  (brs,  $3 \text{ H}$ ),  $6.74$  (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.09$  (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.09$  (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.52$  (s,  $1 \text{ H}$ )

[実施例 143]

20 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - [(3S)  
- 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 - フルオロ - 1,  
4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 -  
カルボン酸:

25 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - クロ  
ロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1,

8-ナフチリジン-3-カルボン酸、(3S)-3-アミノピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：褐色粉末

5 融点：262-265℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.56-1.83 (m, 1H), 1.86-2.09 (m, 1H), 5.50 (brs, 2H), 6.67-6.78 (m, 1H), 6.92 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 12 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 13 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H)

[実施例144]

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-[(3S, 4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イル]-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸、(3S, 4S)-3-アミノ-4-メチルピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：褐色粉末

融点：>270℃

25  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;



0. 9 6 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3 H), 2. 1 2 (b r s, 1 H), 5. 5 0 (s, 2 H), 6. 6 8 - 6. 7 6 (m, 1 H), 6. 8 9 - 7. 0 1 (m, 1 H), 7. 1 9 (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1 H), 8. 0 3 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , 1 H), 8. 5 3 (s, 1 H)

〔実施例 1 4 5〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (シス - 3 - ヒドロキシー - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、シス - 3 - ヒドロキシー - 4 - メチルピロリジンを用いたほかは実施例 6 0 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 褐色粉末

融点 : 1 7 4 - 1 8 0 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

0. 9 4 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3 H), 2. 1 1 (m, 1 H), 2. 8 6 - 3. 8 1 (m, 4 H), 3. 8 6 (m, 1 H), 5. 1 8 (b r s, 2 H), 5. 9 3 (d,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1 H), 7. 0 4 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1 H), 7. 5 0 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1 H), 7. 8 6 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , 1 H), 8. 6 2 (s 1 H)

〔実施例 1 4 6〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- (トランス - 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン - 1 -  
イル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノ  
リン - 3 - カルボン酸 :

5 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6,  
7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン  
- 3 - カルボン酸、トランス - 3 - アミノ - 4 - メチルピ  
ロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして  
標記化合物を得た。

10 性状 : 淡黄色粉末

融点 : > 164 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

1. 09 (d, J = 7 Hz, 3H), 2. 28 (m,  
1H), 2. 97 - 3. 91 (m, 5H), 5. 58  
15 (b r s, 2H), 5. 96 (d, J = 7 Hz, 1H),  
7. 05 (t, J = 8 Hz, 1H), 7. 52 (t,  
J = 10 Hz, 1H), 7. 92 (d, J = 14 Hz,  
1H), 8. 66 (s 1H)

[実施例 147]

20 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
- フルオロ - 7 - [(3S) - 3 - メチルアミノピロリジ  
ン - 1 - イル] - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン  
- 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6,  
25 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン

－3－カルボン酸、(3S)－3－メチルアミノピロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

5 融点：188－199℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ －DMSO)  $\delta$  ;

1. 86 (b r s, 1H), 2. 00 (b r s, 1H),  
2. 30 (s, 3H), 3. 11－3. 66 (m,  
5H), 5. 54 (b r s, 2H), 5. 95 (d,  
10  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 04 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  
1H), 7. 50 (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 7.  
86 (d,  $J = 14$ , 1H), 8. 63 (s, 1H)

〔実施例148〕

7－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－1－(3－  
15 アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－6－フルオロ－  
1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸：

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－6,  
7－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン  
－3－カルボン酸、3－アミノアゼチジン二塩酸塩を用い  
20 たほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点： $> 183^\circ\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ －DMSO)  $\delta$  ;

3. 76 (b r s, 2H), 3. 91 (m, 1H),  
25 4. 24 (b r s, 2H), 5. 55 (b r s, 2H),

5. 77 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 02 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 50 (t,  $J = 10$ , 1H), 7. 88 (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 64 (s, 1H)

5 [実施例 149]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (トランス - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸:

10 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、トランス - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシピロリジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

15 性状: 褐色粉末

融点:  $> 145^\circ\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$ ;

3. 92 - 4. 26 (m, 4H), 5. 46 (brs, 2H), 7. 10 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 40 (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 86 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 52 (s, 1H)

20

[実施例 150]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 8 - ジフル  
25 オロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カル

ボン酸：

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、3 - アミノアゼチジン二塩酸塩  
5 を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：> 203℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$ ；

3.90 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 5.46 (brs, 2H), 7.08 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 7.81 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8.48 (s, 1H)  
10

[実施例 151]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 8 - ジフルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸：  
15

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、3 - ヒドロキシアゼチジン塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。  
20

性状：無色粉末

25 融点：218 - 225℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

4. 13 (b r s, 2H), 4. 50 (b r s, 3H),  
5. 44 (b r s, 2H), 5. 72 (b r s, 1H),  
7. 08 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 39 (t,  
5  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 79 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ ,  
1H), 8. 46 (s, 1H)

[実施例 152]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 -  
アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6  
10 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3  
- カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸、3 - アミノアゼチジン  
15 二塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合  
物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 :  $> 270^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

20 3. 75 (m, 1H), 4. 10 (m, 2H), 4.  
66 (m, 2H), 5. 43 (b r s, 2H), 6.  
97 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 36 (t,  $J$   
 $= 11 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 87 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ ,  
1H), 8. 44 (s, 1H)

25 [実施例 153]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [ (3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル ] - 8 -  
クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノ  
リン - 3 - カルボン酸 :

5 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸、(3 S) - 3 - アミノ  
ピロリジンを用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化  
合物を得た。

10 性状 : 淡黄色粉末

融点 : > 205 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

1. 17 (m, 1H), 2. 09 (m, 1H), 3.  
02 - 3. 81 (m, 5H), 5. 41 (b r s,  
15 2H), 6. 97 (m, 1H), 7. 38 (t, J  
= 11 Hz, 1H), 7. 94 (d, J = 14 Hz,  
1H), 8. 50 (s, 1H)

[ 実施例 154 ]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
20 - クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシアゼチジ  
ン - 1 - イル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン  
- 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
25 オキソキノリン - 3 - カルボン酸、3 - ヒドロキシアゼチ

ジン塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：145 - 150℃

5  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

4.18 (b r s, 2H), 4.47 (b r s, 1H),  
4.71 (b r s, 2H), 5.41 (b r s, 2H),  
5.71 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 1H), 6.96 (t,  
 $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.37 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  
10 1H), 7.88 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
44 (s, 1H)

[実施例 155]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6 - フルオロ - 7 - ピペラジノ - 1, 4 - ジヒ  
15 ドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸、ピペラジンを用いたほ  
かは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

20 性状：淡黄色粉末

融点：> 232℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2.87 (b r s, 4H), 3.19 (b r s, 4H),  
5.43 (b r s, 2H), 6.97 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  
25 1H), 7.37 (t,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.



0.7 (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ , 1H), 8.54 (s, 1H)

〔実施例 156〕

1 - (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) - 7  
5 - (3-アミノ-3-メチルアゼチジン-1-イル) - 8  
-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ  
キノリン-3-カルボン酸:

1 - (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) - 8  
-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-  
10 オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノ-3-メチ  
ルアゼチジンを用いたほかは実施例 117 と同様にして標  
記化合物を得た。

性状: 黄色粉末

融点:  $252 - 257^\circ\text{C}$

15  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1.35 (s, 3H), 4.17 (brs, 2H),  
4.30 (brs, 2H), 5.42 (brs, 2H),  
6.96 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.36 (t,  
 $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ ,  
20 1H), 8.43 (s, 1H)

〔実施例 157〕

1 - (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) - 8  
-クロロ-6-フルオロ-7 - (3-メチルアミノアゼチ  
ジン-1-イル) - 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリ  
25 ン-3-カルボン酸:

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸、3 - メチルアミノアゼ  
チジンを用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合  
5 物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：220 - 224 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

2.20 (s, 3H), 3.45 (brs, 1H),  
10 4.12 (brs, 2H), 4.63 (brs, 2H),  
5.42 (brs, 2H), 6.96 (t, J = 8 Hz,  
1H), 7.36 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.  
86 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.43 (s,  
1H)

15 [実施例 158]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6 - フルオロ - 7 - (3, 5 - ジメチルピペラ  
ジノ) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カ  
ルボン酸 :

20 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸、2, 6 - ジメチルピペ  
ラジンを用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合  
物を得た。

25 性状：淡黄色粉末

融点 : > 270 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

0.96 (d,  $J = 6\text{ Hz}$ , 6H), 2.80 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.08 (m, 2H),  
5 5.43 (brs, 2H), 6.97 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.07 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.56 (s, 1H)

[実施例 159]

10 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 15 7 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、3 - アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

20 融点 : > 262 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.75 - 4.02 (m, 3H), 4.24 (brs, 2H), 5.25 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 5.54 (brs, 2H), 6.98 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.49 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H)

4 8 (s, 1 H)

[実施例 160]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] - 6 -  
5 フルオロ - 5 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキ  
ソキノリン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6,  
7 - ジフルオロ - 5 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4  
- オキソキノリン - 3 - カルボン酸、(3 S) - 3 - アミ  
10 ノピロリジンを用いたほかは実施例 60 と同様にして標記  
化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : > 237 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

15 2.01 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 3.  
34 - 4.97 (m, 5 H), 5.46 (d, J =  
7 Hz, 1 H), 6.98 (t, J = 8 Hz, 1 H),  
7.50 (t, J = 10 Hz, 1 H), 8.64 (s,  
1 H)

20 [実施例 161]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 -  
アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ -  
5 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3  
- カルボン酸 :

25 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6,

7-ジフルオロ-5-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

5 性状：淡黄色粉末

融点：> 270℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2. 75 (b r s, 3H), 3. 90 (b r s, 2H),  
4. 01 (b r s, 1H), 4. 26 (b r s, 2H),  
10 5. 55 (b r s, 2H), 5. 65 (d,  $J=7\text{Hz}$ ,  
1H), 6. 99 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.  
49 (t,  $J=11\text{Hz}$ , 1H), 8. 59 (s,  
1H)

〔実施例162〕

15 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-  
-[ (3S) -3-アミノピロリジン-1-イル]-6-  
フルオロ-5-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノ  
リン-3-カルボン酸：

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6,  
20 7-ジフルオロ-5-メチル-1, 4-ジヒドロ-4-オ  
キソキノリン-3-カルボン酸、(3S)-3-アミノピ  
ロリジンを用いたほかは実施例60と同様にして標記化合  
物を得た。

性状：淡褐色粉末

25 融点：> 197℃ (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 68 (m, 1H), 1. 96 (m, 1H), 3.  
01 - 3. 65 (m, 5H), 5. 53 (b r s,  
2H), 5. 81 (d,  $J = 7\text{ Hz}$ , 1H), 6.  
5 99 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7. 49 (t,  $J$   
 $= 11\text{ Hz}$ , 1H), 8. 55 (s, 1H)

[実施例 163]

5 - アミノ - 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフ  
ェニル) - 7 - [(3S) - 3 - アミノピロリジン - 1 -  
10 イル] - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
キソキノリン - 3 - カルボン酸 :

5 - アミノ - 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフ  
ェニル) - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ  
- 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、(3S) - 3 -  
15 アミノピロリジンを用いたほかは実施例 60 と同様にして  
標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 :  $> 247^\circ\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

20 1. 62 (m, 1H), 1. 89 (m, 1H), 3.  
22 (m, 1H), 3. 39 - 3. 78 (m, 4H),  
5. 38 (b r s, 2H), 7. 02 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  
1H), 7. 23 (b r s, 2H), 7. 34 (t,  
 $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8. 23 (s, 1H)

25 [実施例 164]

5-アミノ-7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

- 5 5-アミノ-1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩を用いたほかは実施例60と同様にして標記化合物を得た。

- 10 性状: 黄色粉末

融点: > 237℃ (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ:

- 4.04 (brs, 1H), 4.28 (brs, 2H),  
4.48 (brs, 2H), 5.41 (brs, 2H),  
15 7.05 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.25 (s, 1H)

[実施例165]

- 7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-フル  
20 オロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

- 1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例139と同  
25 様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：> 208℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.88-4.58 (br, 5H), 5.69 (d,  
5 J = 8 Hz, 1H), 5.92 (brs, 2H),  
7.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.59 (d,  
J = 10 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 13 Hz,  
1H), 8.61 (s, 1H)

〔実施例166〕

10 エチル 7-クロロ-1-(2,4-ジフルオロ-5-  
ホルミルアミノフェニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒ  
ドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキ  
シレートの別途合成：

エチル 7-クロロ-6-フルオロ-1-(2,4-ジ  
15 フルオロ-5-ニトロフェニル)-4-オキソ-1,4-  
ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート  
305 mg を 400 mg の鉄粉とともに 1.5 ml のぎ酸  
に加え 80℃ で 3 時間攪拌した。セライトを通して不溶物  
を濾別したのち、減圧下に濃縮し、析出物をエタノールに  
20 分散して濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順  
に洗って、295 mg の標記化合物を淡黄色粉末として得  
た。

〔参考例10〕

N-(t-ブトキシカルボニル)-2,4-ジフルオロ  
25 -m-フェニレンジアミン：



エタノールの代わりに *t*-ブタノールを用いたほかは参考例 8 と同様に、*N*-(*t*-ブトキシカルボニル)-2, 4-ジフルオロ-5-ニトロアニリンを無色結晶として得た。

- 5 この 3. 8 g を、360 mg の 10% パラジウム炭素とともに 50 ml のメタノールに加え、室温で 4 日間水素添加した。触媒を濾別したのち溶媒等を減圧下留去し、析出物をジイソプロピルエーテルに分散して濾取し標記化合物 3. 2 g を淡褐色の結晶として得た。

10 [参考例 11]

エチル 8-クロロ-1-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

- 15 2-クロロ-4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例 6 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 208 - 212 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

- 20 1. 40 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 40 (q, J = 7 Hz, 2H), 7. 16 - 7. 23 (m, 1H), 7. 34 (dd, J = 3 Hz, J = 8 Hz, 1H), 7. 48 (dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz, 1H), 8. 27 (s, 1H), 8. 35 (t, J = 9 Hz, 1H)

25 [参考例 12]

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例6と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 226-231°C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.39 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.39 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.20-7.24 (m, 2H), 7.34-7.35 (m, 2H), 8.34 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.42 (s, 1H)

[参考例13]

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

2-メチル-4-フルオロアニリンを用いたほかは参考例6と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 180-182°C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

1.40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 2.10 (s, 3H), 4.40 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.22-7.36 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (t,

$$J = 9 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$$

## 〔参考例 14〕

エチル 1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) -  
8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4  
5 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート :

2 - ブロモ - 4 - フルオロアニリンを用いたほかは参考  
例 6 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : 183 - 188 °C

10  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ;

1.40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3 H), 4.40 (q,  
 $J = 7 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.18 - 7.32 (m, 1 H),  
7.48 - 7.55 (m, 2 H), 8.27 (s,  
1 H), 8.36 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1 H)

15 〔参考例 15〕

エチル 1 - (2 - メトキシ - 4 - フルオロフェニル)  
- 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ -  
4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート :

20 2 - メトキシ - 4 - フルオロアニリンを用いたほかは参  
考例 6 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 無色粉末

融点 : 240 - 246 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ;

1.40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3 H), 3.77 (s,  
25 3 H), 4.39 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2 H), 6.

7.2 - 6.89 (m, 2H), 7.31 (dd,  $J = 6 \text{ Hz}$ ,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8.30 (s, 1H),  
8.34 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H)

[参考例 16]

5 エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロ  
フェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4  
-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

4-クロロ-2-フルオロアニリンを用いたほかは参考  
例 6 と同様にして標記化合物を得た。

10 性状: 無色粉末

融点: 159 - 160 °C

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ;

1.40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4.39 (q,  
 $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 7.31 - 7.47 (m, 2H),  
15 8.32 - 8.40 (m, 2H)

[参考例 17]

エチル 8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1-(2,  
4,6-トリフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4  
-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

20 2,4,6-トリフルオロアニリンを用いたほかは参考  
例 6 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 135 - 149 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ;

25 1.40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4.40 (q,

$J = 7 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $6.93$  (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.25$  (s,  $1 \text{ H}$ ),  $8.34$  (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ )

〔参考例 18〕

- 5      8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-  
10      -オキソキノリン-3-カルボキシレート 1.2 g を濃塩酸 5 ml、酢酸 1 ml を加え、3 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄した。標記化合物を 750 mg 得た。

性状: 淡赤色粉末

- 15      融点:  $> 158^\circ\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

$7.60 - 7.72$  (m,  $2 \text{ H}$ ),  $8.41$  (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $9.01$  (s,  $1 \text{ H}$ )

〔実施例 167〕

- 20      1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-7-(トランス-3-アミノ-2-メチルアゼチジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-  
25      -クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-

オキソキノリン-3-カルボン酸、トランス-3-アミノ-2-メチルアゼチジンを用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：褐色粉末

5 融点：> 211℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1.38 (brs, 3H), 3.73-3.90 (m, 1H), 4.69-4.82 (m, 1H), 4.82-4.97 (m, 1H), 5.32-5.48 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 6.70-7.59 (m, 2H), 7.94 (d,  $J=14\text{ Hz}$ , 1H), 8.48 (s, 1H)

〔実施例168〕

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、4-メチルピペラジンを用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：198-205℃（分解）

25  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2. 54 (s, 3H), 2. 81 (brs, 4H),  
3. 42 (brs, 4H), 7. 01 (t, J = 7 Hz,  
1H), 7. 40 (t, J = 11 Hz, 1H), 8.  
15 (d, J = 12 Hz, 1H), 8. 62 (s,  
5 1H)

〔実施例 169〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- [ (3S, 4R) 3 - アミノ - 4 - メチルピロリジン  
- 1 - イル ] - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒ  
10 ドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 -  
クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オ  
キシキノリン - 3 - カルボン酸、(3S, 4R) 3 - ア  
ミノ - 4 - メチルピロリジンを用いたほかは実施例 117  
15 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 黄色粉末

融点 : 170 - 179 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

0. 95 - 1. 11 (m, 3H), 1. 88 - 2.  
20 09 (m, 1H), 2. 60 - 3. 72 (m, 5H),  
5. 38 (s, 1H), 5. 46 (s, 1H), 6.  
82 - 7. 52 (m, 2H), 7. 96 (d, J =  
14 Hz, 1H), 8. 40 (brs, 1H)

〔実施例 170〕

25 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7

－ [(3R)－3－アミノピロリジン－1－イル]－8－クロロ－6－フルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ－キノリン－3－カルボン酸：

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－8  
5－クロロ－6, 7－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸、(3R)－3－アミノピロリジンを用いたほかは実施例117と同様にして標記化合物を得た。

性状：褐色粉末

10 融点：169－179℃（分解）

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>－DMSO) δ；

1.52－1.80 (m, 1H), 1.84－2.07 (m, 1H), 2.71－3.82 (m, 5H),  
5.40 (br s, 2H), 6.93 (m, 1H),  
15 7.36 (t, J = 10 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H)

〔実施例171〕

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－7  
－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－8－クロロ－6  
20－フルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ－キノリン－3－カルボン酸 p－トルエンスルホン酸塩：

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－7  
－(3－アミノアゼチジン－1－イル)－8－クロロ－6  
－フルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ－キノリン－  
25 3－カルボン酸 440 mg をN, N－ジメチルホルムアミ



ド 0.5 ml に加え、p-トルエンスルホン酸 一水和物  
191 mg を加え室温で攪拌した。反応液にジエチルエー  
テルを加え、上澄みを除いた。残渣にエタノールを加え、  
固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し、340 mg の  
5 標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：211 - 220 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2.28 (s, 3H), 4.04 (brs, 1H),  
10 4.42 (brs, 2H), 4.76 (brs, 2H),  
6.99 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 7.37 (t,  $J = 11\text{ Hz}$ ,  
1H), 7.48 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 2H), 7.  
94 (d,  $J = 15\text{ Hz}$ , 1H), 8.33 (brs,  
15 3H), 8.44 (s, 1H)

[実施例 172]

1 - (3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル) - 7  
- (3-アミノアゼチジン-1-イル) - 8-クロロ-6  
-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソーキノリン-  
20 3-カルボン酸 メタンスルホン酸塩 :

メタンスルホン酸を用いたほかは実施例 171 と同様に  
して標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：180 - 190 °C (分解)

25  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2. 3 5 (s, 3 H), 4. 0 4 (b r s, 1 H),  
4. 4 3 (b r s, 2 H), 4. 7 5 (b r s, 2 H),  
6. 9 9 (t, J = 8 H z, 1 H), 7. 3 7 (t,  
J = 1 1 H z, 1 H), 7. 9 5 (d, J = 1 4 H z,  
5 1 H), 8. 3 6 (b r s, 3 H), 8. 4 8 (s,  
1 H)

[実施例 1 7 3]

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-  
クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-  
10 ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-  
クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-  
-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは  
実施例 9 7 と同様にして標記化合物を得た。

15 性状: 褐色粉末

融点: 1 9 7 - 2 0 1 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ;

1. 2 7 (t, J = 7 H z, 3 H), 4. 2 5 (q,  
J = 7 H z, 2 H), 8. 2 3 - 8. 3 2 (m, 2 H),  
20 8. 5 5 (s, 1 H), 8. 9 4 (d, J = 7 H z,  
1 H)

[実施例 1 7 4]

1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-  
-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-  
25 4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート 1.5 g、鉄 2 g をぎ酸 5 ml に加え、60℃で2時間加熱攪拌した。不溶物をセライトで濾去し、ぎ酸、クロロホルムで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、残渣にエタノールを加え、固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。この固体に濃塩酸 4 ml、酢酸 4 ml を加え、1時間加熱還流した。放冷後、析出物を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルで洗浄し標記化合物を 970 mg 得た。

性状：淡黄色粉末

融点：237-242℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

7.12 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.41 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.60 (s, 1H)

〔実施例 175〕

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-6-クロロ-4-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-6-クロロ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：> 265℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3. 70 (b r s, 1H), 4. 06 (b r s, 2H),  
5 4. 67 (b r s, 2H), 5. 76 (s, 2H),  
6. 99 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7. 46 (d,  
 $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 7. 88 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ ,  
1H), 8. 48 (s, 1H)

〔実施例 176〕

10 1 - (3 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル)  
- 7 - [(3 S) - 3 - アミノピロリジン - 1 - イル] -  
8 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキ  
ソ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (3 - アミノ -  
15 6 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ  
- 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸、(3 S) - 3 -  
アミノピロリジンを用いたほかは実施例 117 と同様にし  
て標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

20 融点：> 195℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 52 - 1. 74 (m, 1H), 1. 91 - 2.  
15 15 (m, 1H), 2. 71 - 3. 80 (m, 5H),  
5. 75 (b r s, 2H), 6. 99 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  
25 1H), 7. 46 (t,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 7.

9 2 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.35 (s, 1 H)

〔実施例 177〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 97 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

融点: 249 - 256 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

1.26 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3 H), 4.23 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2 H), 7.84 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 8.23 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.65 - 8.68 (m, 1 H)

〔実施例 178〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 8-クロロ-5, 6, 7-トリフルオロ-1-(4-フルオロ-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いた

ほかは実施例 174 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：238 - 243 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5            6.74 - 6.89 (m, 1H), 6.95 - 7.07 (m, 1H), 7.21 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 8.40 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.56 (s, 1H)

[実施例 179]

10        7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリン - 3 - カルボン酸 :

15        8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸を用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

融点：236 - 246 °C (分解)

20         $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.77 (b r s, 1H), 4.12 (b r s, 2H),  
4.66 (b r s, 2H), 5.58 (s, 2H),  
6.60 - 6.72 (m, 1H), 6.87 (d,  
 $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.16 (t,  $J = 10\text{ Hz}$ ,  
25        1H), 7.87 (d,  $J = 14\text{ Hz}$ , 1H), 8.

3 9 (s, 1 H)

〔実施例 180〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2-メチル-4-フルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 97 と同様にして標記化合物を得た。

10 性状: 赤色粉末

融点: 187 - 191 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ;

1. 40 (t, J = 7 Hz, 3 H), 2. 25 (s, 3 H), 4. 20 (q, J = 7 Hz, 2 H), 7. 36 (d, J = 11 Hz, 1 H), 8. 11 (d, J = 7 Hz, 1 H) 8. 26 (s, 1 H), 8. 38 (t, J = 9 Hz, 1 H)

〔実施例 181〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(3-アミノ-4-フルオロ-6-メチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 174 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：225 - 230 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 89 (s, 3H), 7. 00 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ ,  
5 1H), 7. 16 (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ , 1H), 8.  
42 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 51 (s, 1H)

[実施例 182]

1 - (3 - アミノ - 4 - フルオロ - 6 - メチルフェニル)  
- 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 8 - クロロ  
10 - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キノリ  
ン - 3 - カルボン酸 :

8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (3 - アミノ -  
4 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ  
- 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸を用いたほかは実  
15 施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：褐色粉末

融点：> 251 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 88 (s, 3H), 3. 71 (brs, 1H),  
20 4. 06 (brs, 2H), 4. 65 (brs, 2H),  
5. 38 (s, 2H), 6. 79 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ ,  
1H), 7. 06 (d,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 7.  
91 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 29 (s,  
1H)

25 [実施例 183]



エチル 1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロ  
フェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 -  
ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート :

エチル 1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) -  
5 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4  
- オキソキノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは  
実施例 97 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 褐色粉末

融点 : 205 - 214 °C

10  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

1. 27 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4. 25 (q,  
 $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 8. 27 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  
1H), 8. 41 (d,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
53 (s, 1H), 8. 91 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H)

15 [実施例 184]

8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (3 - アミノ -  
6 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ  
- 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

エチル 1 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロ  
20 フェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 -  
ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレートを用  
いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : 231 - 239 °C

25  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

7. 14 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 58 (d,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 43 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 58 (s, 1H)

〔実施例 185〕

5 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - アミノ - 6 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 ;

8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (3 - アミノ - 6 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸を用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 :  $> 200^\circ\text{C}$  (分解)

15  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

3. 89 (brs, 1H), 4. 27 (brs, 2H),  
4. 71 (brs, 2H), 5. 81 (s, 2H),  
7. 03 (d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 55 (d,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 93 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ , 1H),  
20 8. 33 (s, 1H)

〔実施例 186〕

エチル 1 - (2 - メトキシ - 4 - フルオロ - 5 - ニトロフェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート ;

25 エチル 1 - (2 - メトキシ - 4 - フルオロフェニル)

－ 8 － クロロ － 6 , 7 － ジフルオロ － 1 , 4 － ジヒドロ －  
4 － オキソキノリン － 3 － カルボキシレートを用いたほか  
は実施例 97 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

5 融点：220－225℃

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ;

1.40 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 3.92 (s,  
3H), 4.40 (q,  $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 6.  
94 (d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.21－8.  
10 30 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.34  
(t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H)

〔実施例 187〕

8－クロロ－6, 7－ジフルオロ－1－(3－アミノ－  
6－メトキシ－4－フルオロフェニル)－1, 4－ジヒド  
15 ロ－4－オキソキノリン－3－カルボン酸：

エチル 1－(2－メトキシ－4－フルオロ－5－ニト  
ロフェニル)－8－クロロ－6, 7－ジフルオロ－1, 4  
－ジヒドロ－4－オキソキノリン－3－カルボキシレート  
を用いたほかは実施例 174 と同様にして標記化合物を得  
20 た。

性状：淡黄色粉末

融点：143－151℃

$^1\text{H NMR}$  (d<sub>6</sub>－DMSO)  $\delta$  ;

3.70 (s, 3H), 7.19－7.37 (m,  
25 2H), 8.40 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 8.

5 6 (s, 1H)

[実施例 188]

1 - (3 - アミノ - 6 - メトキシ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 8 - ク  
5 ロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸:

8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1 - (3 - アミノ - 6 - メトキシ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸を用いたほかは  
10 実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: > 244 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ;

3. 68 (brs, 4H), 4. 05 (brs, 2H),  
15 4. 65 (brs, 2H), 5. 01 (s, 2H),  
6. 87 (brs, 1H), 7. 09 (d, J = 12 Hz,  
1H), 7. 86 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.  
29 (s, 1H)

[実施例 189]

20 エチル 1 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 5 - ニトロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート:

エチル 3 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロ - 6 -  
25 ニトロベンゾイルアセテートを用いたほかは実施例 102

と同様にして標記化合物を得た。

性状：褐色粉末

融点：233 - 241 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5        1.38 (t,  $J = 7\text{ Hz}$ , 3H), 4.38 (q,  
          $J = 7\text{ Hz}$ , 2H), 5.21 (s, 2H), 7.  
         01 - 7.15 (m, 2H), 7.40 (s, 5H),  
         8.32 - 8.40 (m, 1H), 8.36 (s,  
         1H)

10    [実施例 190]

5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-  
15 4, 6-ジフルオロフェニル)-8-クロロ-6, 7-ジ  
フルオロ-5-ニトロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノ  
リン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 174  
と同様にして標記化合物を得た。

性状：黄色粉末

20 融点：> 270 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

7.02 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  
 $J = 10\text{ Hz}$ , 1H), 8.46 (s, 1H)

[実施例 191]

25 5-アミノ-1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロ

エニル) - 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 8  
- クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキシ  
- キノリン - 3 - カルボン酸 :

5 5 - アミノ - 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフ  
エニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジ  
ヒドロ - 4 - オキシキノリン - 3 - カルボン酸を用いたほ  
かは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 褐色粉末

融点 : > 229 °C (分解)

10 <sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

3.98 (b r s, 1H), 4.38 (b r s, 2H),  
4.67 (b r s, 2H), 5.39 (s, 2H),  
6.90 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (t,  
J = 11 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H)

15 [実施例 192]

エチル 1 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ -  
4, 5, 6 - トリフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6,  
7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキシキノリン  
- 3 - カルボキシレート :

20 エチル 3 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロベンゾ  
イルアセテート、N - ベンジルオキシカルボニル - 4, 5,  
6 - トリフルオロ - m - フェニレンジアミンを用いたほか  
は実施例 102 と同様にして標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

25 1.42 (t, J = 7 Hz, 3H), 4.40 (q,

$J = 7 \text{ Hz}$ ,  $2 \text{ H}$ ),  $5.21 (\text{s}, 2 \text{ H})$ ,  $7.05 (\text{br s}, 1 \text{ H})$ ,  $7.39 (\text{s}, 5 \text{ H})$ ,  $8.19 (\text{br s}, 1 \text{ H})$ ,  $8.31 (\text{s}, 1 \text{ H})$ ,  $8.34 (\text{t}, J = 8 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$

5   〔実施例 193〕

1 - (3 - アミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸:

エチル 1 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 無色粉末

15 融点:  $232 - 238^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

$6.88 (\text{dd}, J = 4 \text{ Hz}, J = 9 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  
 $8.40 (\text{t}, J = 9 \text{ Hz}, 1 \text{ H})$ ,  $8.79 (\text{s}, 1 \text{ H})$ .

20 〔実施例 194〕

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - アミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸:

25 1 - (3 - アミノ - 4, 5, 6 - トリフルオロフェニル)

－ 8 － クロロ － 6 , 7 － ジフルオロ － 1 , 4 － ジヒドロ －  
4 － オキソキノリン － 3 － カルボン酸を用いたほかは実施  
例 1 1 7 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

5 融点：> 2 2 4 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

3. 7 3 (b r s, 1 H), 4. 0 8 (b r s, 2 H),  
4. 6 8 (b r s, 2 H), 5. 7 8 (s, 2 H),  
6. 7 8 (t,  $J = 6 \text{ Hz}$ , 1 H), 7. 8 7 (d,  
10  $J = 1 4 \text{ Hz}$ , 1 H), 8. 5 5 (s, 1 H)

[実施例 1 9 5]

エチル 1 - ( 3 - t e r t - ブチルオキシカルボニル  
アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 8 - ブロモ - 6 ,  
7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン  
15 - 3 - カルボキシレート :

エチル 3 - ブロモ - 2 , 4 , 5 - トリフルオロベンゾ  
イルアセテート、参考例 1 0 の N - ( t - ブトキシカルボ  
ニル ) - 2 , 4 - ジフルオロ - m - フェニレンジアミンを  
用いたほかは実施例 1 0 2 と同様にして標記化合物を得た。

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1. 4 0 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3 H), 1. 5 4 (s,  
9 H), 4. 4 0 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2 H), 6.  
8 1 (b r s, 1 H), 7. 0 7 (t,  $J = 1 0 \text{ Hz}$ ,  
1 H), 8. 2 5 - 8. 4 8 (m, 2 H), 8. 3 8  
25 (s, 1 H)



## 〔実施例 196〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 -  
- ブロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

- 5     エチル 1 - (3 - t e r t - ブチルオキシカルボニル  
アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - ブロモ - 6,  
7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン  
- 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例 103 と同  
様にして標記化合物を得た。

- 10    性状 : 黄色粉末

融点 : 228 - 232 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  :

- 7.05 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  
 $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.43 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  
15    1H), 8.69 (s, 1H)

## 〔実施例 197〕

- 7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 -  
アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - ブロモ - 6  
- フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン -  
20    3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- ブロモ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸を用いたほかは実施例 117  
と同様にして標記化合物を得た。

- 25    性状 : 淡黄色粉末

融点：> 206℃（分解）

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ ;

3.76 (brs, 1H), 4.07 (brs, 2H),  
4.68 (brs, 2H), 5.41 (s, 2H),  
5 6.92 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (t,  
J = 11 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 14 Hz,  
1H), 8.46 (s, 1H)

〔実施例 198〕

エチル 1 - [3 - (N - t - ブトキシカルボニル - N  
10 - メチルアミノ) - 4, 6 - ジフルオロフェニル] - 8 -  
クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒ  
ドロ - キノリン - 3 - カルボキシレート :

1.40 g の 3 - クロロ - 2, 4, 5 - トリフルオロベン  
ゾイル酢酸エチルエステルから常法によって作成した 3  
15 - エトキシ - 2 - (3' - クロロ - 2', 4', 5' - ト  
リフルオロベンゾイル) アクリル酸エチルエステルを溶か  
したクロロホルム溶液 10 ml に、N - (t - ブトキシカル  
ボニル) - 4, 6 - ジフルオロ - m - フェニレンジアミ  
ンを TLC で反応の終点を追いながら加えた。この溶液を  
20 減圧下に濃縮した。これに、1.4 g の無水炭酸カリウム  
と 6 ml の N、N - ジメチルホルムアミドを加えて 90℃  
で 10 分攪拌した。放冷したのち、さらに 1.4 g の無水  
炭酸カリウムと 5.0 g のヨウ化メチルを加えて 60℃で  
2 時間攪拌した。50 ml のクロロホルムと 500 ml の  
25 蒸留水を加えて分液、ついでクロロホルム層を、500 ml

の蒸留水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下に濃縮し、3 mlのエタノールを加えて放置した。析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、1.38 gの標記化合物を得た。

5 性状：淡黄色粉末

融点：192 - 194 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

1.43 (t, J = 7 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 3.22 (s, 3H), 4.41 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8 Hz, 10 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H)

[実施例199]

1 - (3-メチルアミノ-4,6-ジフルオロフェニル)  
15 - 8-クロロ-6,7-ジフルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボン酸 :

エチル 1 - [3 - (N - t - ブトキシカルボニル - N - メチルアミノ) - 4, 6 - ジフルオロフェニル] - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒ  
20 ドロ - キノリン - 3 - カルボキシレート 1.26 g を 4 ml の 4 規定塩酸と酢酸の混液 (1 : 1, v / v) に加えて、1 時間半攪拌加熱還流した。5 ml の蒸留水を加えた後放冷し、析出物を濾取し、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って 890 mg の標記化合物を得た。

25 性状：淡黄色粉末

融点：217 - 220 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2.67 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 3H), 5.95 (br s, 1H), 7.06 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (dd,  $J = 10\text{ Hz}$ , 12 Hz, 1H), 8.41 (dd,  $J = 9\text{ Hz}$ , 10 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H)

[実施例 200]

7 - (3 - アミノアゼチジニル) - 1 - (3 - メチルアミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 ;

1 - (3 - メチルアミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - キノリン - 3 - カルボン酸 150 mg、3 - アミノアゼチジン二塩酸塩 110 mg、N - メチルピロリジン 250 mg を 650 mg の N、N - ジメチルホルムアミドに加え、1 時間 90 °C で攪拌した。0.5 ml のエタノールを加えた後放冷し、析出物を濾取、エタノール、ジイソプロピルエーテルの順に洗って、130 mg の標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：209 - 212 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2.68 (d,  $J = 5\text{ Hz}$ , 3H), 3.69 (m,

1 H), 4.02 (m, 2 H), 4.65 (m, 2 H),  
5.89 (brs, 1 H), 6.96 (t, J = 8 Hz,  
1 H), 7.40 (t, J = 10 Hz, 1 H), 7.  
88 (d, J = 14 Hz, 1 H), 8.48 (s,  
1 H)

〔実施例 201〕

エチル 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニ  
ル)-6,7-ジフルオロ-8-メトキシ-1,4-ジヒ  
ドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

10 エチル 2,4,5-トリフルオロ-3-メトキシベン  
ゾイルアセテート 4.1 g に無水酢酸 8.6 ml, オルト  
蟻酸トリエチル 3.2 ml を加え 2 時間加熱還流後、溶媒  
を留去し、残渣にトルエンを加え共沸させた。残渣にクロ  
ロホルム 10 ml を加え、0℃で、N-ベンジルオキシカ  
15 ルボニル-2,4-ジフルオロ-m-フェニレンジアミン  
1.81 g のクロロホルム 10 ml 溶液を滴下し、室温で  
3 日間攪拌した。反応液の溶媒を留去し、シリカゲルカラ  
ムクロマトグラフィーに付し(溶出溶媒; 酢酸エチル:ヘ  
キサンの 1:8)より精製し得た油状物 2.4 g のうち 580 mg  
20 の N,N-ジメチルホルムアミド 4 ml 溶液へ、炭酸カリ  
ウム 138 mg を加え、100℃で 25 分間攪拌した。反  
応液を氷水中に注入し、反応液に氷水、酢酸エチルを加え  
有機層を分取し、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥後、  
溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
25 に付し(溶出溶媒; クロロホルム:メタノール=10:1)、

得た固体を濾取し、ジエチルエーテルで洗い標記化合物 250 mg  
を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：159 - 162 °C

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1. 39 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 3. 57 (s,  
3H), 4. 37 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 6.  
84 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 00 (t,  $J$   
= 9 Hz, 1H), 8. 08 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H),  
10 8. 26 (s, 1H)

[実施例 202]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6,  
7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

15 エチル 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル)  
- 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 1, 4 - ジヒ  
ドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレートを用い  
たほかは実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

20 融点：> 277 °C (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  -  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  ;

3. 12 (s, 3H), 6. 71 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  
1H), 7. 00 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 7.  
73 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 20 (s, 1H)

25 [実施例 203]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - フルオロ - 8 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

5 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メトキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 170 mg をジエチルエーテル 4 ml に懸濁させ、氷冷下三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 9 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え析出した固体を濾取し、エタノール、ジエチルエーテルの順に洗い淡黄色粉末を得た。

3 - アミノアゼチジン・2 塩酸塩 70 mg、トリエチルアミン 0.17 ml のジメチルスルホキシド 1 ml 溶液を 70 °C で攪拌し、上記の化合物 100 mg を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えデカン  
15 トを行い、残渣に 80 % メタノール 5 ml、トリエチルアミン 5 ml を加え一晚還流し、反応液にエタノールを加え固体を濾取し、黄褐色粉末の標記化合物 34 mg を得た。

性状 : 黄色粉末

20 融点 : > 290 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

3.11 (s, 3H), 3.74 - 3.89 (m, 2H), 3.90 - 4.02 (m, 1H), 4.38 - 4.48 (m, 2H), 5.36 (brs, 2H),  
25 7.14 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.30 (t,

$J = 10 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $7.76$  (d,  $J = 12 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.39$  (s,  $1 \text{ H}$ )

〔実施例 204〕

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 9 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点:  $157 - 159^\circ \text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$ ;

$8.16$  (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $8.40$  (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  $1 \text{ H}$ ),  $9.06$  (s,  $1 \text{ H}$ )

〔実施例 205〕

エチル 8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2, 4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 ( $830 \text{ mg}$ ) に塩化チオニル  $2 \text{ ml}$  を加え  $80^\circ \text{C}$  で一晩攪拌した。反応液に氷冷下エタノール  $4 \text{ ml}$  をゆっくりと滴下したのち、反応液の溶媒を留去し析出した固体を濾取し標記化合物  $310 \text{ mg}$



を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：167 - 169 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ;

5            1. 41 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 41 (q,  
             J = 7 Hz, 2H), 7. 19 (t, J = 9 Hz,  
             1H), 8. 22 (s, 1H), 8. 35 (t, J  
             = 9 Hz, 1H)

〔実施例 206〕

10        エチル    8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2,  
             4, 6-トリフルオロ-3-ホルミルアミノフェニル)-  
             1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシ  
             レート :

             エチル    8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2,  
15        4, 6-トリフルオロ-3-ニトロフェニル)-1, 4-  
             ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを  
             用いたほかは実施例 166 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：197 - 199 °C

20        〔実施例 207〕

             1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)  
             -8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-  
             4-オキソキノリン-3-カルボン酸 :

             エチル    8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1-(2,  
25        4, 6-トリフルオロ-3-ホルミルアミノフェニル)-

1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシ  
レートを用いたほかは実施例 19 と同様にして標記化合物  
を得た。

性状：淡黄色粉末

5  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5.57 (brs, 2H), 7.42 (t,  $J=11\text{ Hz}$ ,  
1H), 8.40 (t,  $J=9\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
91 (s, 1H)

[実施例 208]

10 7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-  
アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)-8-クロ  
ロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリ  
ン-3-カルボン酸:

1-(3-アミノ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)  
15 -8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-  
4-オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施  
例 117 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点： $> 290^\circ\text{C}$

20  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.77-3.86 (m, 1H), 4.15-4.  
27 (m, 2H), 4.64-4.75 (m, 1H),  
5.52 (brs, 2H), 7.38 (t,  $J=10\text{ Hz}$ ,  
1H), 7.91 (d,  $J=13\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
25 66 (s, 1H)

## 〔実施例 209〕

エチル 1 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ -  
4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - クロロ - 7, 8 - ジ  
フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 -  
5 カルボキシレート :

エチル 5 - クロロ - 2, 3, 4 - トリフルオロベンゾ  
イルアセテート、3 - ベンジルオキシカルボニル - 2, 4  
- ジフルオロ - m - フェニレンジアミンを用いたほかは実  
施例 102 と同様にして標記化合物を得た。

10 性状 : 淡黄色粉末

融点 : 204 - 205 °C

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ :

1. 39 (t, J = 7 Hz, 3H), 4. 38 (q,  
J = 7 Hz, 2H), 7. 02 (br s, 1H),  
15 7. 11 (t, J = 10 Hz, 1H), 7. 39 (s,  
5H), 8. 28 (s, 1H), 8. 35 - 8. 50  
(m, 2H)

## 〔実施例 210〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
20 - クロロ - 7, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

エチル 1 - (3 - ベンジルオキシカルボニルアミノ -  
4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - クロロ - 7, 8 - ジ  
フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 -  
25 カルボキシレートを用いたほかは実施例 103 と同様にし

て標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：276 - 278℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5        7.15 (t,  $J = 9\text{ Hz}$ , 1H), 7.45 (t,  
          $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.38 (d,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  
         1H), 8.73 (s, 1H)

[実施例 211]

1 - (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) - 7  
10 - [(3S) - 3-アミノピロリジン-1-イル] - 6-  
クロロ-8-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノ  
リン-3-カルボン酸:

1 - (3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル) - 6  
-クロロ-7, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-  
15 オキソキノリン-3-カルボン酸を用いたほかは実施例 60  
と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点： $> 240^\circ\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

20        1.51 - 1.68 (m, 1H), 1.88 - 2.  
         04 (m, 1H), 5.44 (brs, 2H), 7.  
         09 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J$   
          $= 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.05 (s, 1H), 8.  
         48 (s, 1H)

25 [実施例 212]

7 - (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 1 - (3 -  
アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6 - クロロ - 8  
- フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3  
- カルボン酸 :

5     1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6  
- クロロ - 7, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸、3 - アミノアゼチジン  
二塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記化合  
物を得た。

10   性状 : 淡黄色粉末

融点 : 190 - 193 °C

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

3.65 - 3.77 (m, 1H), 3.97 - 4.  
10 (m, 2H), 4.52 - 4.68 (m, 2H),  
15   5.44 (br s, 2H), 7.07 (t, J = 8 Hz,  
1H), 7.38 (t, J = 11 Hz, 1H), 7.  
96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H)

[実施例 213]

エチル   8 - クロロ - 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオ  
20   - 5 - ニトロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 -  
ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレート :

エチル   8 - クロロ - 1 - (4 - クロロ - 2 - フルオ  
フェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4  
- オキソキノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは  
25   実施例 97 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：206 - 208 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1. 40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 40 (q,  
5  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 7. 57 (d,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  
1H), 8. 16 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 8.  
30 (s, 1H), 8. 34 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,  
1H)

[実施例 214]

10 エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-6-フルオロ  
-3-ホルミルアミノフェニル)-6, 7-ジフルオロ-  
1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシ  
レート:

エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-2-フルオロ  
15 -5-ニトロフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-  
ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートを用いたほかは実施例 166 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡褐色粉末

融点：241 - 244 °C

20 [実施例 215]

1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)  
-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-  
4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 8-クロロ-1-(4-クロロ-6-フルオロ  
25 -3-ホルミルアミノフェニル)-6, 7-ジフルオロ-

1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシ  
レートを用いたほかは実施例 19 と同様にして標記化合物  
を得た。

性状：淡黄色粉末

5 融点：255 - 258 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

7.08 (d,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7.55 (d,  
 $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8.40 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ ,  
1H), 8.70 (s, 1H)

10 [実施例 216]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-  
アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)-8-クロ  
ロ-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリ  
ン-3-カルボン酸 ;

15 1-(3-アミノ-4-クロロ-6-フルオロフェニル)  
-8-クロロ-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-  
4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチ  
ジン二塩酸塩を用いたほかは実施例 60 と同様にして標記  
化合物を得た。

20 性状：淡黄色粉末

融点：> 290 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.66 - 3.79 (m, 1H), 4.00 - 4.  
15 (m, 2H), 4.60 - 4.74 (m, 2H),  
25 5.61 (brs, 2H), 7.00 (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ ,

1 H), 7.50 (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.87 (d,  $J = 14 \text{ Hz}$ , 1 H)

〔実施例 217〕

エチル 1-(3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 3-クロロ-2,4,5-トリフルオロベンゾイルアセテート、3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-フルオロ-2-メトキシアニリンを用いたほかは実施例 102 と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 184-189 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :

1.39 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3 H), 3.64 (s, 3 H), 4.39 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2 H), 6.05 (br s, 1 H), 7.06 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 8.31-8.40 (m, 2 H)

〔実施例 218〕

1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸:

エチル 1-(3-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6,7-ジフルオ



ロー 1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレートをを用いたほかは実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

5 融点：203-215℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.43 (s, 3H), 6.78-6.90 (m, 1H), 7.08 (t,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H), 8.42 (t,  $J=7\text{ Hz}$ , 1H), 8.61 (s, 1H)

10 [実施例 219]

7-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸：

15 1-(3-アミノ-4-フルオロ-2-メトキシフェニル)-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸、3-アミノアゼチジン二塩酸塩、N-メチルピロリジンを用いたほかは実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

20 性状：無色粉末

融点： $>179^\circ\text{C}$ （分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3.42 (s, 3H), 3.96-4.13 (m, 2H), 4.55-4.72 (m, 2H), 5.40 (brs, 2H), 6.71-6.83 (m, 1H),

25

7. 03 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 88 (d,  
 $J = 14 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 39 (s, 1H)

〔実施例 220〕

エチル 6, 7, 8-トリクロロ-1-(3-ベンジル  
5 オキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)  
-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキ  
シレート:

エチル 2, 3, 4, 5-テトラクロロベンゾイルアセ  
テートと、3-ベンジルオキシカルボニル-2, 4-ジフ  
10 ルオロ-m-フェニレンジアミンを用いたほかは実施例 102  
と同様にして標記化合物を得た。

性状: 淡黄色粉末

融点: 128-129℃

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ;

15 1. 40 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 40 (q,  
 $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 7. 03-7. 14 (m, 2H),  
7. 40 (s, 5H), 8. 27 (s, 1H), 8.  
60 (s, 1H)

〔実施例 221〕

20 1-(3-アミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)-6,  
7, 8-トリクロロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノ  
リン-3-カルボン酸:

エチル 6, 7, 8-トリクロロ-1-(3-ベンジル  
オキシカルボニルアミノ-4, 6-ジフルオロフェニル)  
25 -1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキ

シレートを用いたほかは実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。

性状：無色粉末

融点：251 - 252 °C

5  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

7.01 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8.52 (s, 1H), 8.66 (s, 1H)

[実施例 222]

10 エチル 1-(3-アミノ-4,6-ジフルオロフェニル)-6,7-ジフルオロ-8-メチル-1,4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボキシレート:

エチル 2,4,5-トリフルオロ-3-メチルベンゾイルアセテートを用いたほかは実施例 201 と同様にして

15 標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：221 - 223 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1.38 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 1.85 (s, 3H), 3.98 (brs, 2H), 4.37 (q,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 6.81 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.02 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8.19 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8.32 (s, 1H)

25 [実施例 223]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

エチル 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - メチル - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボキシレートを用いたほかは実施例 103 と同様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : 264 - 267 °C

10  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  - DMSO)  $\delta$  ;

1. 86 (d,  $J = 3 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 12 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 47 (t,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 25 (t,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 69 (s, 1H)

15 [実施例 224]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7 - (3 - アミノメチル - 3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 8 - クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

20 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8 - クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸と 3 - アミノメチル - 3 - ヒドロキシアゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

25 性状 : 淡黄色粉末

融点：> 209℃（分解）

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

2. 83 (b r s, 2H), 4. 21 (b r s, 2H),  
4. 52 (b r s, 2H), 5. 42 (b r s, 2H),  
5 6. 90 - 7. 10 (m, 1H), 7. 36 (t,  
1H), 7. 85 (d,  $J = 14.5 \text{ Hz}$ , 1H),  
8. 39 (s, 1H)

〔実施例 225〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
10 - (3 - アミノメチルアゼチジン - 1 - イル) - 8 - クロ  
ロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリ  
ン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
15 オキソキノリン - 3 - カルボン酸と 3 - アミノメチルアゼ  
チジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例  
117と同様にして標記化合物を得た。

性状：淡黄色粉末

融点：> 217℃（分解）

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO + d-TFA)  $\delta$  ;

2. 89 (b r s, 1H), 3. 11 (b r s, 2H),  
4. 29 (b r s, 2H), 4. 58 (b r s, 2H),  
6. 90 - 7. 05 (m, 1H), 7. 36 (t,  
1H), 7. 90 (d,  $J = 13 \text{ Hz}$ , 1H), 8.  
25 46 (s, 1H)

## 〔実施例 2 2 6〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 7 - (3 - ジメチルアミノアゼチジン - 1 - イ  
ル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノ  
5 リン - 3 - カルボン酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸と 3 - ジメチルアミノア  
ゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いたほかは、実  
10 施例 1 1 7 と同様にして標記化合物を得た。

性状 ; 黄色粉末

融点 : > 2 5 6 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO) δ ;

2. 0 7 (s, 6 H), 3. 0 3 (b r s, 1 H),  
15 4. 2 3 (b r s, 2 H), 4. 5 4 (b r s, 2 H),  
5. 4 1 (b r s, 2 H), 6. 9 8 (t, J = 8 H z,  
1 H), 7. 3 7 (t, J = 1 1 H z, 1 H), 7.  
8 7 (d, J = 1 3 H z, 1 H), 8. 4 5 (s,  
1 H)

## 20 〔実施例 2 2 7〕

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- (3 - アミノメチルピロリジン - 1 - イル) - 8 - クロ  
ロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリ  
ン - 3 - カルボン酸 :

25 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8

ークロロ－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－  
オキソキノリン－3－カルボン酸と3－アミノメチルピロ  
リジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例  
117と同様にして標記化合物を得た。

5 性状；黄色粉末

融点：183.0－185.5℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ ；

1.50－1.80 (br, 1H), 1.85－2.  
10 1.0 (br, 1H), 2.35－2.60 (m, 1H),  
2.80 (brs, 2H), 3.00－3.65 (m,  
4H), 5.45 (brs, 2H), 6.90－7.  
05 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.96 d  
(d,  $J = 12\text{ Hz}$ , 1H), 8.55 (s, 1H)

〔実施例228〕

15 1－(3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル)－8  
ークロロ－7－(3－ヒドロキシカルボニルアゼチジン－  
1－イル)－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－4－オキ  
ソキノリン－3－カルボン酸：

1－(3－アミノ－4，6－ジフルオロフェニル)－8  
20 ークロロ－6，7－ジフルオロ－1，4－ジヒドロ－4－  
オキソキノリン－3－カルボン酸とアゼチジン－3－カル  
ボン酸塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実施例117  
と同様にして標記化合物を得た。

性状；淡黄色粉末

25 融点：227.0－231.0℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

3. 25 - 3. 60 (m, 1H), 4. 50 (b r s, 2H), 4. 66 (b r s, 2H), 5. 42 (b r s, 2H), 6. 96 (t,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 37 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 89 (d,  $J = 13. 7 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 46 (s, 1H)

[ 実施例 2 2 9 ]

7 - ( 3 - アセチルアミノアゼチジン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 6 - フ  
ルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 8 - ナフチ  
リジン - 3 - カルボン酸 :

1 - ( 3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 7  
- クロロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
- 1 , 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸と 3 - アセチル  
アミノアゼチジン塩酸塩とトリエチルアミンを用いたほか  
は、実施例 1 1 7 と同様にして標記化合物を得た。

性状 ; 淡褐色粉末

融点 : 2 8 9 . 0 - 2 9 5 . 0  $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

1. 81 (s, 3H), 3. 60 - 4. 90 (m, 5H), 5. 35 (b r s, 2H), 6. 94 (t, 1H), 7. 35 (t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 06 (d,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 54 (b r s, 1H), 8. 69 (s, 1H)

[ 実施例 2 3 0 ]



1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- ((1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2.  
1] ヘプタン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒ  
ドロ - 4 - オキソ - 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン

5 酸 :

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- クロロ - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ  
- 1, 8 - ナフチリジン - 3 - カルボン酸と (1R, 4R)  
- 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン二塩酸  
10 塩とトリエチルアミンを用いたほかは、実施例 117 と同  
様にして標記化合物を得た。

性状 : 淡黄色粉末

融点 : > 284 °C (分解)

<sup>1</sup>H NMR (d<sub>6</sub> - DMSO + d - TFA) δ ;

15 1. 90 (d, J = 11 Hz, 1H), 2. 11 (d,  
J = 11 Hz, 1H), 3. 15 - 3. 90 (m,  
5H), 4. 45 (s, 1H), 5. 20 - 6. 10  
(br, 2H), 6. 98 (t, 1H), 7. 36  
(t, J = 10 Hz, 1H), 8. 18 (d, J =  
20 12 Hz, 1H), 8. 76 (s, 1H), 9. 15  
- 9. 30 (br, 2H)

[実施例 231]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 8  
- クロロ - 7 - (3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 0]  
25 オクタン - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ

－ 4 － オキソキノリン－ 3 － カルボン酸 塩酸塩：

1 － ( 4 － アミノ－ 4 , 6 － ジフルオロフェニル ) － 8  
－ クロロ－ 6 , 7 － ジフルオロ－ 1 , 4 － ジヒドロ－ 4 －  
オキソキノリン－ 3 － カルボン酸 1 0 0 m g と 3 － t － ブ  
5 トキシカルボニル－ 3 , 7 － ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 0 ]  
オクタン 1 0 4 m g 、 トリエチルアミン 1 5 0 m g をアセ  
トニトリル 3 m l に溶解し、 8 0 ℃ で 3 時間攪拌した。溶  
媒を減圧下に留去した。クロロホルム 3 0 m l で抽出した。  
有機層を 3 % クエン酸水溶液 2 0 m l で洗浄した。乾燥後  
10 に留去した。これをジクロロメタン 2 0 m l に溶解した。  
4 N 塩酸 / ジオキサン 5 m l を加えて室温で 2 時間攪拌し  
た。溶媒を減圧下に留去した。残渣をイソプロピルエーテ  
ルで固化させてろ取した。淡黄色粉末の標記化合物を 1 2 0 m g  
得た。

15 性状：淡黄色粉末

融点： 1 9 9 . 5 － 2 0 4 . 0 ℃

$^1\text{H NMR}$  (  $d_6$  - DMSO )  $\delta$  ;

2 . 8 5 － 3 . 1 0 ( m , 4 H ) , 3 . 3 0 － 3 .  
7 0 ( m , 6 H ) , 7 . 0 2 ( t ,  $J = 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) ,  
20 7 . 4 1 ( t ,  $J = 1 0 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 0 8 ( d ,  
 $J = 1 2 . 5 \text{ Hz}$  , 1 H ) , 8 . 5 9 ( s , 1 H ) ,  
9 . 1 3 ( b r s , 1 H ) , 9 . 2 6 ( b r s , 1 H )

[ 実施例 2 3 2 ]

1 － ( 3 － アミノ－ 4 , 6 － ジフルオロフェニル ) － 7  
25 － ( 3 , 7 － ジアザビシクロ [ 3 . 3 . 0 ] オクタン－ 3

－イル)－6－フルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ  
－1, 8－ナフチリジン－3－カルボン酸 塩酸塩：

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－7  
－クロロ－6－フルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ  
5－1, 8－ナフチリジン－3－カルボン酸と3－t－ブト  
キシカルボニル－3, 7－ジアザビシクロ[3. 3. 0]  
オクタンを用いる他は、実施例231と同様にして標記化  
合物を得た。

性状；淡黄色粉末

10 融点：203. 0－208. 0℃

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ －DMSO)  $\delta$ ；

3. 06 (b r s, 4H), 3. 36 (b r s, 2H),  
3. 40－3. 90 (m, 4H), 7. 12 (t,  
1H), 7. 42 (t,  $J = 11\text{ Hz}$ , 1H), 8.  
15 09 (d,  $J = 13\text{ Hz}$ , 1H), 8. 72 (s,  
1H), 9. 46 (b r s, 2H)

〔実施例233〕

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－7  
－(3, 7－ジアザビシクロ[3. 3. 0]オクタン－3  
20－イル)－6－フルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソ  
キノリン－3－カルボン酸 塩酸塩：

1－(3－アミノ－4, 6－ジフルオロフェニル)－6,  
7－ジフルオロ－1, 4－ジヒドロ－4－オキソキノリン  
－3－カルボン酸と3－t－ブトキシカルボニル－3, 7  
25－ジアザビシクロ[3. 3. 0]オクタンを用いるほかは、

実施例 2 3 1 と同様にして標記化合物を得た。

性状；黄色粉末

融点：2 2 1 - 2 2 4 . 5 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

5        2 . 9 5 - 3 . 2 0 (m, 4 H) , 3 . 2 5 - 3 .  
6 5 (m, 6 H) , 6 . 0 6 (d, 1 H) , 7 . 1 2  
(t, 1 H) , 7 . 5 3 (t, 1 H) , 7 . 9 1 (d,  
J = 1 4 H z , 1 H) , 8 . 6 7 (s, 1 H) , 9 .  
3 0 - 9 . 7 0 (b r , 2 H)

10    [ 実施例 2 3 4 ]

1 - ( 3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 7  
- ( 3 - アミノエチルアゼチジン - 1 - イル ) - 8 - クロ  
ロ - 6 - フルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリ  
ン - 3 - カルボン酸    トリフルオロ酢酸塩 :

15    1 - ( 3 - アミノ - 4 , 6 - ジフルオロフェニル ) - 8  
- クロロ - 6 , 7 - ジフルオロ - 1 , 4 - ジヒドロ - 4 -  
オキソキノリン - 3 - カルボン酸と 3 - t - ブトキシカル  
ボニルアミノエチルアゼチジンとトリエチルアミンを用い  
た他は、実施例 2 3 1 と同様に反応させた。脱保護は 4 N  
20    塩酸 / ジオキサンではなくトリフルオロ酢酸を使用して標  
記化合物を得た。

性状；黄色粉末

融点：1 4 0 . 0 - 1 4 1 . 5 °C

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  ;

25        1 . 8 0 - 1 . 9 5 (m, 2 H) , 2 . 6 0 - 2 .

8 5 (m, 3 H), 4. 1 4 (b r s, 2 H), 4.  
5 7 (b r s, 2 H), 6. 9 5 (d d, J = 7 H z,  
J = 9 H z, 1 H), 7. 3 6 (t, J = 1 1 H z,  
1 H), 7. 7 0 (b r s, 3 H), 7. 8 7 (d,  
5 J = 1 3. 5 H z, 1 H), 8. 4 5 (s, 1 H)

〔実施例 2 3 5〕

5 - ベンジルオキシ - 1 - (3 - ベンジルオキシカルボ  
ニルアミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 6, 7, 8  
- トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキノリン  
10 - 3 - カルボン酸エチルエステル:

エチル 6 - ベンジルオキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラ  
フルオロベンゾイルアセテート 1. 1 1 g, オルトギ酸エ  
チル 0. 7 5 m l, 無水酢酸 0. 8 5 m l を 1 3 0 °C で 1  
時間攪拌した。減圧下に留去した。残渣にジクロロメタン  
15 1 0 m l を加えた。ここに N - ベンジルオキシカルボニル  
- 2, 4 - ジフルオロ - m - フェニレンジアミン 0. 8 g を  
加えて、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。  
これを N、N - ジメチルホルムアミド 3 m l に溶解した。  
炭酸カリウム 0. 4 1 g を加えて 1 0 0 °C で 1 0 分攪拌し  
20 た。反応液に 5 % クエン酸 5 0 m l を加えた。クロロホル  
ム 5 0 m l で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫  
酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に留去した。残渣をカ  
ラムクロマト (シリカゲル, クロロホルム / 酢酸エチル =  
2 0 / 1) に付した。赤色油状物の上記化合物を 1. 4 g  
25 得た。

性状；赤色油状物

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ;

1. 37 (t,  $J = 7 \text{ Hz}$ , 3H), 4. 38 (t,  
 $J = 7 \text{ Hz}$ , 2H), 5. 21 (s, 1H), 5.  
5 26 (s, 1H), 7. 01 (s, 1H), 7. 08  
(t,  $J = 10 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 25 - 7. 55  
(b r s, 8H), 7. 55 - 7. 65 (m, 2H),  
8. 14 (s, 1H), 8. 40 (b r s, 1H)

[実施例 236]

10 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 5  
- ヒドロキシ - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒ  
ドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸 :

実施例 235 で合成した化合物 1. 3 g を酢酸 8 ml,  
6 N - 塩酸 10 ml に加えて、100℃で4時間攪拌した。  
15 溶媒を減圧下に留去した。残渣に水を加えた。固体をろ取  
した。水、エタノール、イソプロピルエーテルで洗浄した。  
黄色固体の上記化合物を 0. 55 g 得た。

性状；黄色粉末

融点： $> 278.0^\circ\text{C}$  (分解)

20  $^1\text{H NMR}$  ( $d_6$  -  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  ;

5. 47 (b r s, 2H), 7. 08 (d d,  $J$   
 $= 8 \text{ Hz}$ ,  $J = 9 \text{ Hz}$ , 1H), 7. 41 (d d,  
 $J = 10 \text{ Hz}$ ,  $J = 11 \text{ Hz}$ , 1H), 8. 59  
(s, 1H)

25 [実施例 237]

1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 7  
- (3 - アミノアゼチジン - 1 - イル) - 6, 8 - ジフル  
オロ - 5 - ヒドロキシ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソキ  
ノリン - 3 - カルボン酸 :

- 5 1 - (3 - アミノ - 4, 6 - ジフルオロフェニル) - 5  
- ヒドロキシ - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒ  
ドロ - 4 - オキソキノリン - 3 - カルボン酸と 3 - アミノ  
アゼチジン二塩酸塩とトリエチルアミンを用いた他は、実  
施例 117 と同様にして標記化合物を得た。

10 性状 ; 黄色粉末

融点 :  $> 261^{\circ}\text{C}$  (分解)

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{d}_6$  -  $\text{DMSO} + \text{d}$  -  $\text{TFA}$ )  $\delta$  ;

3. 93 (b r s, 1H), 4. 14 (b r s, 2H),  
4. 48 (b r s, 2H), 5. 43 (b r s, 2H),  
15 7. 04 (t, 1H), 7. 36 (t,  $J = 10\text{Hz}$ ,  
1H), 8. 36 (s, 1H)

[ 試験例 1 ]

抗菌作用 :

- 日本化学療法学会標準法 (CHEMOTHERAPY,  
20 29 (1), 76. 1981) に準じ、最小発育阻止濃度  
(MIC :  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を測定した。結果を表 1 に示す。

表 1

化 合 物	S. aureus 209P	P. aeruginosa IFO3445
実施例 48 の化合物	0.025	0.1
実施例 56 の化合物	0.025	0.1
5 実施例 60 の化合物	0.013	0.1
実施例 117 の化合物	0.05	0.1
実施例 150 の化合物	0.025	0.2
実施例 152 の化合物	< 0.013	0.05
実施例 156 の化合物	< 0.013	0.1
実施例 157 の化合物	< 0.013	0.1
10 実施例 160 の化合物	0.025	0.2
実施例 162 の化合物	0.013	0.2
トスフロキサシン	0.05	0.39

## 〔試験例 2〕

## 細胞毒性試験：

15 96 ウェル組織培養プレートの各ウェルに 10 % 牛胎児血清、0.1 mM 非必須アミノ酸加イーグル MEM 培地に懸濁した HeLa S3 細胞および IMR32 細胞（各々  $5 \times 10^3$  個/ウェル、 $4 \times 10^4$  個/ウェル）を接種した。種々の濃度の薬剤を加え、5 % CO<sub>2</sub> 存在下で 37 °C 6 時間培養し、培養終了後 5 % グルタルアルデヒドで固定、0.05 % メチレンブルーで染色した。さらに 0.3 N HCl で染色色素を抽出、650 nm の波長で吸光度を測定し、IC<sub>50</sub> 値を算出した。結果を表 2 に示す。

20



表 2

化 合 物	HeLa細胞	IMR32細胞
実施例 48 の化合物	39.0	38.4
実施例 117 の化合物	36.8	> 50.0
実施例 160 の化合物	> 25.0	> 25.0
トスフロキサシン	7.7	9.6

## 〔試験例 3〕

## 光毒性試験：

雌 I C R マウス（5～6 週 齢）に被験化合物を静脈内投  
 与（40 mg / kg / 10 ml）した後、紫外線（320  
 ～400 nm, 1.8 mW / cm<sup>2</sup> / sec）を4時間照  
 射した。照射直後を0時間とし、24, 48時間後の耳の  
 異常を観察した。耳の異常については、異常なし（0点）、  
 軽度の紅斑（1点）、中等度の紅斑（2点）、重度の紅斑  
 または浮腫（3点）として評価した。結果を表3に示す。

表 3

化 合 物	0時間（評点、頻度）	24時間	48時間
実施例 48 の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例 117 の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例 150 の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例 152 の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
実施例 160 の化合物	0, 0/3	0, 0/3	0, 0/3
トスフロキサシン	1.8, 4/5	0.8, 4/5	0.2, 1/5

## 〔試験例 4〕

## 染色体異常試験：

60 mm シャーレに 10 % 牛胎児血清加イーグル MEM

培地に懸濁したCHL細胞（ $0.2 \sim 2 \times 10^5$ 個／ウェル）を接種した。5%CO<sub>2</sub>存在下で37℃4～72時間前培養し、種々の濃度の薬剤を含んだ培地に交換、引き続き同一条件下で培養を行った。代謝活性化法（S9添加培地）の場合、6時間培養後、薬剤、S9無添加培地に交換してさらに18時間培養を行った。直接法の場合は、24時間および48時間の2通りの培養を行った。培養後、日本環境変異原学会の定法に基づき染色体標本を作成し、検鏡により100個の分裂中期像を観察後、構造異常の割合を算出した。

その結果、実施例48及び実施例117の化合物は、0から200μg/mlまで陰性であった。

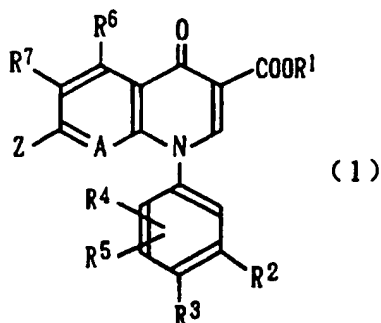
15

20

25

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式 (1)



〔式中、 $R^1$ は水素原子又はカルボキシ保護基を示し、 $R^2$ は  
ニトロ基又は置換若しくは無置換のアミノ基を示し、 $R^3$ は  
ハロゲン原子を示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は同一又は異なっているも  
よい水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級ア  
15 ルコキシ基を示し、 $R^6$ は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロ  
キシ基、低級アルキル基又はアミノ基を示し、 $R^7$ は水素原  
子又はハロゲン原子を示し、 $A$ は窒素原子又は $-CX=$ （こ  
こで、 $X$ は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は  
低級アルコキシ基を示す）を示し、 $Z$ はハロゲン原子又は  
20 置換基を有していてもよい飽和環状アミノ基を示す。〕

で表わされるピリドンカルボン酸誘導体又はその塩。

2. 請求項1記載のピリドンカルボン酸誘導体又はその  
塩を有効成分とする抗菌剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00152

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D215/56, 401/04, 471/04, 487/04, A61K31/47, 31/435, 31/495, 31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D215/56, 401/04, 471/04, 487/04, A61K31/47, 31/435, 31/495, 31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 62-135458, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), June 18, 1987 (18. 06. 87) (Family: none)	1, 2
Y	JP, 3-48682, A (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), March 1, 1991 (01. 03. 91) (Family: none)	1, 2
Y	JP, 3-66688, A (Yoshitomi Pharmaceutical Co., Ltd.), March 22, 1991 (22. 03. 91) (Family: none)	1, 2
Y	JP, 3-133960, A (Bayer AG.), June 7, 1991 (07. 06. 91) & EP, 422485, A & US, 5300643, A	1, 2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 12, 1996 (12. 03. 96)

Date of mailing of the international search report

April 2, 1996 (02. 04. 96)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D215/56, 401/04, 471/04, 487/04,  
A61K31/47, 31/435, 31/495, 31/55

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>6</sup> C07D215/56, 401/04, 471/04, 487/04,  
A61K31/47, 31/435, 31/495, 31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 62-135458, A (藤沢薬品工業株式会社), 18. 6月. 1987 (18. 06. 87) (ファミリーなし)	1, 2
Y	JP, 3-48682, A (吉富製薬株式会社), 1. 3月. 1991 (01. 03. 91) (ファミリーなし)	1, 2
Y	JP, 3-66688, A (吉富製薬株式会社), 22. 3月. 1991 (22. 03. 91) (ファミリーなし)	1, 2

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 03. 96

国際調査報告の発送日

02.04.96

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整博

4 C 7 0 1 9

電話番号

03-3581-1101

内線

3452

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 3-133960, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト) 7. 6月. 1991 (07. 06. 91) & EP, 422485, A & US, 5300643, A	1, 2

705470-2675000